

**QUINOLINECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE AND SALT THEREOF****Publication number:** JP6073056**Publication date:** 1994-03-15**Inventor:** NAKANO JUN; FUKUI HIDETO; RYU HIROKO; SENDA  
NAOHITO; IWATANI WAKAO; SAKATA YAYOI;  
ARIYOSHI TADASHI**Applicant:** KAKEN PHARMA CO LTD**Classification:****- international:** A61K31/47; A61K31/505; A61K31/535; A61P31/04;  
C07D471/04; C07D487/04; C07D498/04; C07D519/00;  
A61K31/47; A61K31/505; A61K31/535; A61K31/47;  
A61K31/505; A61K31/535; A61P31/00; C07D471/00;  
C07D487/00; C07D498/00; C07D519/00; A61K31/47;  
A61K31/505; A61K31/535; (IPC1-7): A61K31/47;  
A61K31/505; A61K31/535; C07D471/04; C07D471/04;  
C07D487/04; C07D498/04; C07D519/00**- European:****Application number:** JP19920227286 19920826**Priority number(s):** JP19920227286 19920826

Report a data error here

**Abstract of JP6073056**

**PURPOSE:** To provide a new compound having broad antibacterial spectrum, useful for curing infectious diseases due to gram-positive bacteria, drug-resistant bacteria, methicillin-resistant staphylococcus etc. **CONSTITUTION:** The objective compound of formula I [R1 is (substituted) 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl, aryl, etc.; R2 is H, halogen, (protected) hydroxyl group, etc.; R3-R5 are each H or 1-6C alkyl; A is N or of formula II (A' is H, halogen, 1-6C alkyl, etc.); D is N or O; E is single bond or of formula III (E' is H or amino); n is 1 or 2], e.g. 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo [4,3-C]pyridine-5-yl)-8-methoxy-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid. The compound of the formula I can be obtained by condensation between a compound of formula IV (HX is e.g. mineral acid capable of forming a salt with basic nitrogen) and a compound of formula V (Y is halogen, etc.).

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-73056

(43) 公開日 平成6年(1994)3月15日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 0 6 H	8829-4C		
	1 1 4 A	8829-4C		
	1 1 7 N	8829-4C		
		8415-4C	C 0 7 D 498/04	1 1 2 Q
		8415-4C		1 1 2 T

審査請求 未請求 請求項の数2(全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平4-227286

(22) 出願日 平成4年(1992)8月26日

(71) 出願人 000124269

科研製薬株式会社

東京都文京区本駒込2丁目28番8号

(72) 発明者 中野 潤

京都府京都市山科区四宮河原町14 科研製  
薬株式会社中央研究所内

(72) 発明者 福井 英人

京都府京都市山科区四宮河原町14 科研製  
薬株式会社中央研究所内

(72) 発明者 龍 宏子

京都府京都市山科区四宮河原町14 科研製  
薬株式会社中央研究所内

(74) 代理人 弁理士 中村 静男 (外2名)

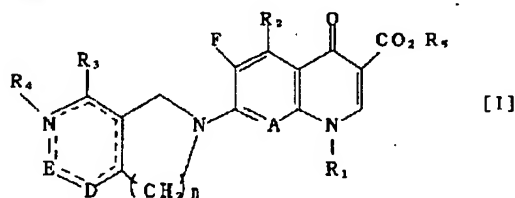
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キノリンカルボン酸誘導体およびその塩

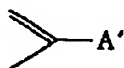
(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 幅広い抗菌スペクトルを有しつつ、グラム陽性菌およびそれらの薬剤耐性菌、特にMRSAに対して強力な抗菌活性を有する化合物を提供する。

【構成】 下記式 (I)



〔式中、R<sub>1</sub> はC<sub>1</sub>～6 アルキル基、C<sub>2</sub>～6 アルケニル基など、R<sub>2</sub> は水素原子、ハロゲン原子、水酸基など、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は水素原子又はC<sub>1</sub>～6 アルキル基、Aは窒素原子又は



、A' は水素原子、ハロゲン原子など、Dは窒素原子又は酸素原子、Eは単結合又は



、E' は水素原子又はアミノ基、nは1又は2の整数を示す〕で表わされるピリジンカルボン酸誘導体およびその塩。

1

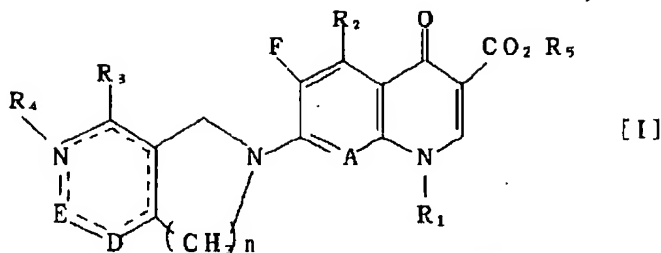
2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 [I]

\* 【化1】

\*

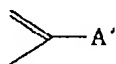


[I]

(式中、

R<sub>1</sub>は、置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基またはアリール基；R<sub>2</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい炭素数1～6のアルキルアミノ基、炭素数1～6のジアルキルアミノ基または炭素数1～6のアルキル基；R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、それぞれ水素原子、または炭素数1～6のアルキル基；Aは、窒素原子または

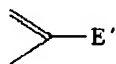
【化2】



(ここで、A'は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、シアノ基またはニトロ基であり、A'は、R<sub>1</sub>とともに環を形成してもよく、環は、さらに酸素原子、窒素原子または硫黄原子を構成原子として含んでいてもよく、炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよい)；Dは、窒素原子または酸素原子；Eは、

単結合または

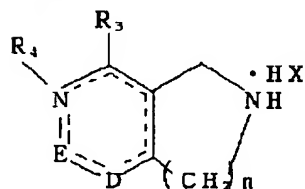
【化3】



(ここで、E'は、水素原子またはアミノ基をあらわす)；nは、1または2の整数；をあらわす。)で表されるキノリンカルボン酸誘導体およびその塩。

【請求項2】 一般式 [II]

【化4】



[II]

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、D、E及びnは、請求項1に記載のとおりであり；HXは、塩基性窒素と塩を形成しうる酸をあらわす)で表される縮合環状アミン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬、動物薬、水産用薬、農薬、保存剤、工業用殺菌剤等として有用な抗菌活性を有する新規なキノリンカルボン酸誘導体およびその塩、並びにキノリンカルボン酸誘導体の合成中間体となる新規な縮合環状アミン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】近年開発されたキノロン系抗菌剤、例えばノルフロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン、トスフロキサシンは、グラム陽性菌、グラム陰性菌両方に対する幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌活性を有しており、現在各種細菌感染症の治療に繁用されている。

【0003】しかしながら、最近、グラム陽性菌に対してやや抗菌活性の低い第3世代セフェム系薬剤の汎用により、ブドウ球菌を中心とした薬剤耐性のグラム陽性菌の出現が加速しつつあり、ひいては、MRSA(メチシリン耐性ブドウ球菌)などの耐性菌によるいわゆる院内感染症が臨床で大きな問題となっている。

【0004】

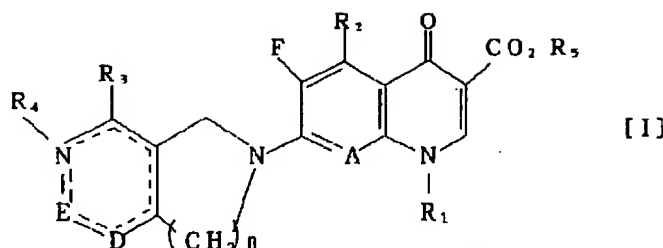
【発明が解決しようとする課題】市販のキノロン系抗菌剤はストレプトコッカスやエンテロコッカス等のグラム陽性菌に対しては、強い抗菌力を持たないという欠点があり、またMRSAなどの耐性菌に対する抗菌力は未だ十分に満足出来るものではなく、新たな抗菌活性化合物の創製が望まれていた。

【0005】

【問題を解決するための手段】かかる実情において、本発明者らは、上記要請を満足する優れた合成抗菌剤を提供すべく、鋭意研究を行った結果、下記一般式 [I] で示すキノリンカルボン酸誘導体およびその塩が、幅広い抗菌スペクトルを有しつつ、とりわけグラム陽性菌およびそれらの薬剤耐性菌、特にMRSAに対し強力な抗菌活性を有することを見出し本発明を完成するに至った。

【0006】即ち、本発明は、一般式 [I]

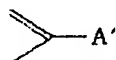
【化5】



【I】

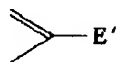
【0007】（式中、 $R_1$ は、置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基またはアリール基； $R_2$ は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい炭素数1～6のアルキルアミノ基、炭素数1～6のジアルキルアミノ基または炭素数1～6のアルキル基； $R_3$ 、 $R_4$ および $R_5$ は、それぞれ水素原子、または炭素数1～6のアルキル基； $A$ は、窒素原子または

【化6】



【0008】（ここで、 $A'$ は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、シアノ基またはニトロ基であり、 $A'$ は、 $R_1$ とともに環を形成してもよく、環は、さらに酸素原子、窒素原子または硫黄原子を構成原子として含んでいてもよく、炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよい）； $D$ は、窒素原子または酸素原子； $E$ は、単結合または

【化7】



【0009】（ここで、 $E'$ は、水素原子またはアミノ基をあらわす）； $n$ は、1または2の整数；をあらわす。）で表されるキノリンカルボン酸誘導体およびその塩を第1の要旨とする。

【0010】本発明の一般式【I】で表わされる化合物の特徴は、ヘテロ原子を含有する縮合環状アミン残基がキノリンカルボン酸に結合することにより、該化合物が広範囲な抗菌スペクトル、特にMRSAを含むグラム陽性菌に対し強力な抗菌活性を有する点にある。

【0011】一般式【I】において、 $R_1$ で示される置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基のアルキル残基としては、例えばメチル基；エチル基、イソプロピル基、 $t$ -ブチル基などがあげられ、置換基としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基などが挙げられる。置換されている炭素数1～6のアルキル基の具体例としては、例えば、ジフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-メトキシエチル基などが挙げ

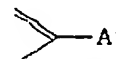
られる。置換されていてもよい炭素数2～6のアルケニル基としては、例えばイソプロベニル基、2-フルオロイソプロベニル基などが挙げられる。置換されていてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、2-フルオロシクロプロピル基などが挙げられる。置換されていてもよいアリール基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキル基、ニトロ基等からなる群から選ばれる1～3個の基によって置換されていてもよいフェニル基等があげられ、具体例としては、フェニル基、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メチルフェニル基、4-アミノフェニル基、4-ニトロフェニル基、2,4-ジニトロフェニル基等が挙げられる。

【0012】 $R_2$ で表わされるハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子が挙げられる。保護されていてもよい水酸基の保護基としては、アセチル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。保護されていてもよいアミノ基の保護基としては、アセチル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基（以下、「Boc基」と略す。）等が挙げられる。保護されていてもよい炭素数1～6のアルキルアミノ基のアルキルアミノ残基および保護されていてもよい炭素数1～6のジアルキルアミノ基のアルキルアミノ残基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基などが挙げられる。炭素数1～6のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基などが挙げられる。

【0013】 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ でそれぞれ表わされる炭素数1～6のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基などが挙げられる。

【0014】 $A$ は窒素原子または

【化8】



【0015】であり、 $A'$ で表わされるハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。炭素数1～6のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基などが挙げられる。置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基としては、メトキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、

5

エトキシ基、1-フルオロエトキシ基、2-フルオロエトキシ基などが挙げられる。また、A' がR<sub>1</sub>とともに形成しうる環を含む3環性のキノリン骨格としては、例えば、2,3-ジヒドロ-7-オキシ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン類、2,3-ジヒドロ-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾチアジン類などが挙げられる。

【0016】本発明のキノリンカルボン酸誘導体は酸付加塩または塩基付加塩を形成することができる。酸付加塩としては、例えば、塩酸、硫酸などの鉱酸との塩、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、\*

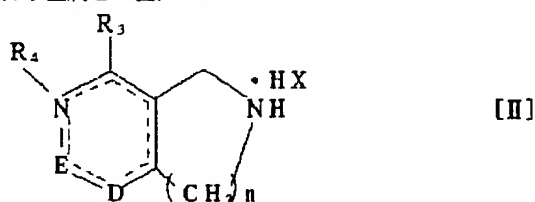
6

\*カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン、ピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ベンジルアミン、N,N-ジメチルエタノールアミンなどの含窒素有機塩基との塩をあげることができる。

【0017】つぎに本発明の一般式 [I] で表わされるキノリンカルボン酸誘導体の製造法を説明する。本発明の一般式 [I] の化合物の製造方法は、置換基の種類などによって、それぞれ適する方法を選択すべきであり、好ましい製造法を以下に例示する。

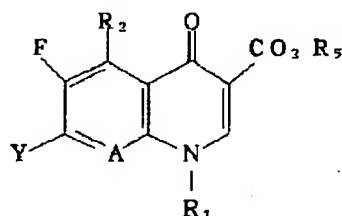
【0018】(製造法1)

【化9】

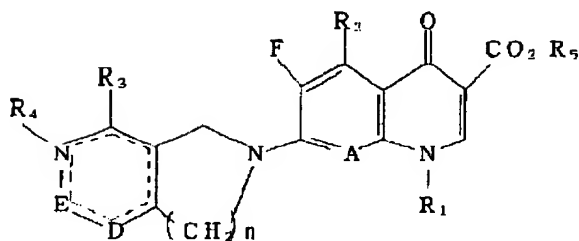


[II]

+



[III]



[I]

(反応式1)

【0019】反応式1中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、塩基性窒素と塩を形成しうる鉱酸または有機酸を表わす。Yは、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子また

7

はメタンスルホン酸残基、p-トルエンスルホン酸残基、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホン酸残基等のスルホン酸エステル残基を表わす。

【0020】本発明のキノリンカルボン酸誘導体は、ヘテロ原子を含有する縮合環状アミン [II] とキノリン誘導体 [III] を縮合させることにより製造される。

【0021】縮合反応は、ベンゼン、トルエンまたはキシレンなどの芳香族炭化水素類、メタノール、エタノールまたはイソプロパノールなどの低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはモノグリウムなどのエーテル類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはスルホランなどの非プロトン性極性溶媒中で行われる。反応温度は、通常0℃～200℃であり、反応時間は、通常10分～24時間である。

【0022】縮合反応は、通常脱酸剤の存在下に、キノリン誘導体 [III] 1当量に対して縮合環状アミン [I] を1～5当量使用して行われる。脱酸剤としては、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウムまたは水酸化マグネシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンまたは1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカ-7-エン (DBU) などの有機塩基が挙げられる。用いる脱酸剤の量は、縮合環状アミン [II] の量によって変動し、通常キ

8

ノリン誘導体 [III] 1当量に対して2～7当量である。

【0023】(製造法2)

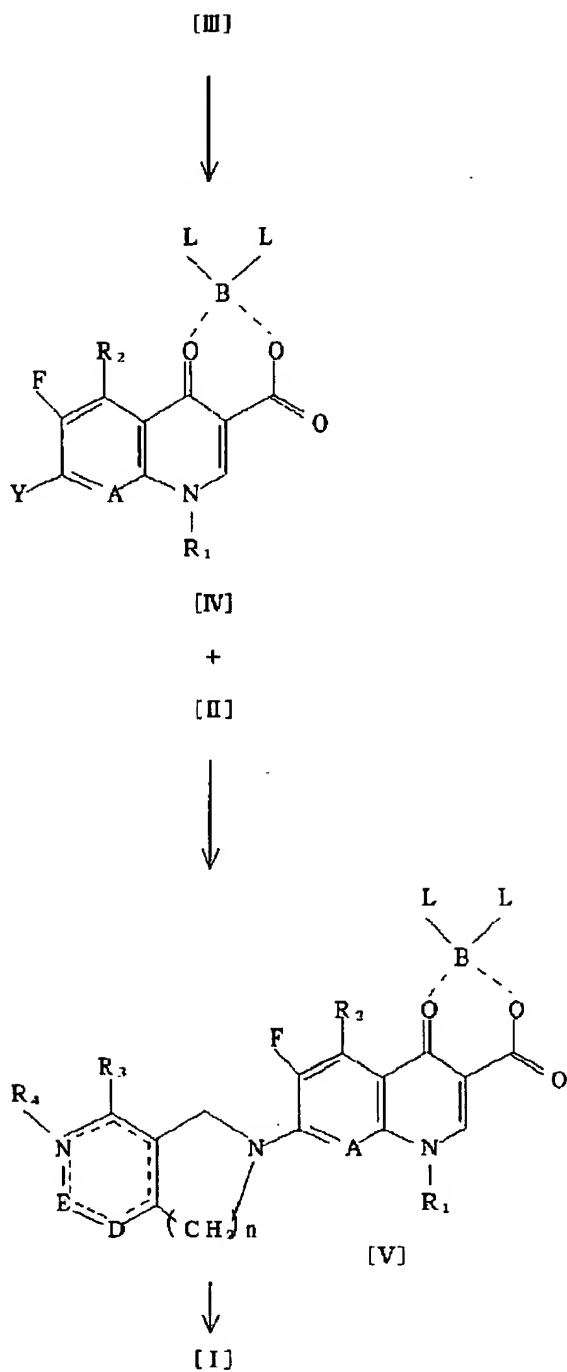
[I] → [I-a] (反応式2)

【0024】製造法2は、一般式 [I] において、R<sub>s</sub>が炭素数1～6のアルキルであるキノリン誘導体を、一般式 [I-a] (R<sub>s</sub>=水素原子) のキノリンカルボン酸誘導体へ変換する方法である。即ち、製造法2はカルボン酸エステル [I] を加水分解して遊離のカルボン酸 [I-a] にする反応である。このエステル加水分解反応は、アルカリ性および酸性のいずれの条件下でも進行する。

【0025】変換反応を、アルカリ性条件下で行う場合は、塩基性反応剤として、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化バリウム、またはアンモニア水などを用い、メタノール、エタノール、水などを溶媒として実施する。反応温度は、通常0℃～100℃、反応時間は、通常10分から5時間である。変換反応を、酸性条件下で行う場合は、酸性反応剤として塩酸、硫酸、辛酸、酢酸またはトリフルオロ酢酸など、またはこれらの混合物を用い、通常、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール、または水などを溶媒として実施する。反応温度は、通常0℃～130℃、反応時間は、通常10分から10時間である。

【0026】(製造法3)

【化10】



## (反応式3)

【0027】反応式3中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $A$ 、 $D$ 、 $E$ 、 $n$ および $Y$ は、前記定義のとおりであり、 $L$ は、フッ素原子またはアセトキシ基を表す。

【0028】製造法3は、キノリン誘導体 [III] に、ホウ素試剤を付加させてホウ素キレート化合物 [IV] へ変換し、次いで縮合環状アミン [II] と縮合させてホウ素キレート体 [V] とし、次いで塩基で処理することにより目的化合物 [I] を得る方法である。

【0029】キノリン誘導体 [III] からホウ素キレー

ト化合物 [IV] への変換に用いるホウ素試剤としては、ホウフ化水素酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ホウ酸と無水酢酸との混合物などが挙げられる。

【0030】ホウ素試剤は、キノリン誘導体 [III] に対して1.2当量から大過剰量で用いられる。キノリン誘導体 [III] へのホウ素試剤の付加反応は、水または、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒中で20℃から必要に応じて100℃までの加熱下で行われる。反応は、通常30分～

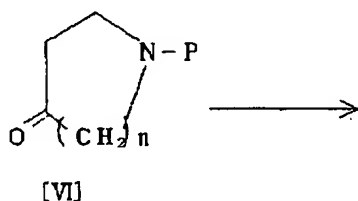
11

24時間で完結する。

【0031】ホウ素キレート化合物【IV】と縮合環状アミンの縮合反応は、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリムなどのエーテル類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、スルホランなどの非プロトン性極性溶媒中で行なわれる。反応温度は、通常0℃～200℃であり、反応時間は、通常1時間から72時間である。

【0032】縮合反応は、通常脱酸剤の存在下に、ホウ素キレート化合物【IV】1当量に対し、縮合環状アミン【II】を1～5当量使用して行なわれる。脱酸剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)などの有機塩基が挙げられる。用いる脱酸剤の量は、通常、ホウ素キレート化合物【IV】1当量に対して2～7当量である。

【0033】ホウ素キレート体【V】からホウ素試剤を除去する際に使用しうる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、トリエチルアミン、トリメチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミンをあげることができる。用いる塩基の量は、ホウ素キレート体\*30



【0038】上記反応式中、nは前記定義のとおりであり、Pはアミノ基の保護基であり、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、それぞれ炭素数1～6のアルキル基を表す。

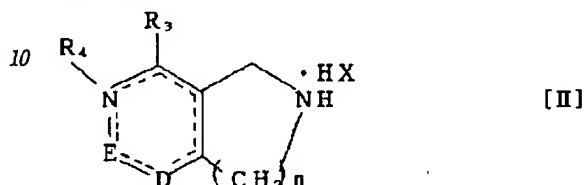
【0039】ジアルキルアミノメチレン化された中間体【VII】は、保護されたケト環状アミン【VI】と過剰の

12

\*【V】1当量に対して、2当量から大過剰である。本反応は、通常含水低級アルコールを溶媒として行われ、通常20℃～100℃で30分から12時間で完結する。

【0034】ここで、本発明のキノリンカルボン酸誘導体【I】の製造中間体である一般式【II】で表わされる縮合環状アミンは、新規化合物であり、本発明は、一般式【II】

【化11】

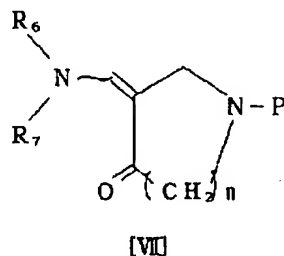


【0035】(式中、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、D、E及びnは、前記定義のとおりであり；HXは、塩基性窒素と塩を形成しうる酸をあらわす)で表される縮合環状アミン誘導体を第二の要旨とする。

【0036】次に、一般式【II】で表わされる縮合環状アミンの製造方法について説明する。縮合環状アミン【II】は、Boc基、ベンジルオキシカルボニル基(以下、「Z基」と略す。)、ベンジル基などのアミノ保護基で保護された下記のケト環状アミン【VI】から出発し、ケト環状アミン【VI】のジアルキルアミノメチレン化された中間体【VII】またはアシル化された中間体【VII】を経由して合成される。

【0037】(保護されたケト環状アミンのジアルキルアミノメチレン化)

【化12】



N, N-ジアルキルホルムアミドジメチルアセタール誘導体とを通常50℃～150℃で、30分～10時間反応することにより得られる。

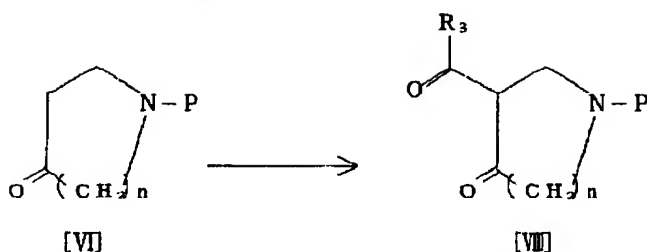
【0040】(保護されたケト環状アミンのアシル化)

【化13】



13

14



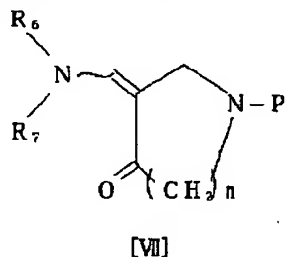
【0041】上記反応式中、 $R_3$ 、 $n$ および $P$ は前記定義のとおりである。

【0042】アシル化された合成中間体 [VIII] は、保護されたケト環状アミン [VI] を、2当量の水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの強塩基の存在下、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなどを溶媒として、通常 $-80^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、30分～5時間、ギ酸エチル、アセチルクロリド、プロパノイルクロ\*

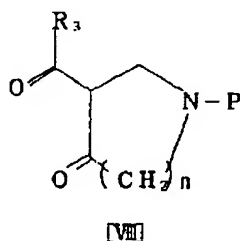
\*リドなどのアシル化剤と縮合させることにより得られる。

【0043】次に、ジアルキルアミノメチレン化された中間体 [VII] およびアシル化された中間体 [VIII] (以下、「合成中間体 [VII]、[VIII]」と呼ぶ。) から、縮合環状アミン [II] を合成する方法を例示する。

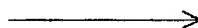
【0044】(合成法a)  
【化14】



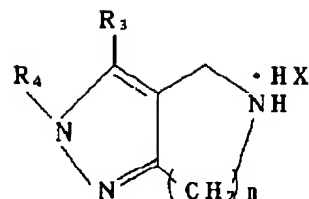
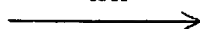
又は



$R_4 \text{NHNH}_2$



$\text{HX}$



【0045】上記反応中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $n$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $P$ および $\text{HX}$ は前記定義のとおりである。

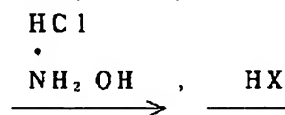
【0046】合成中間体 [VII] 又は [VIII] と1～5当量のヒドラジン又は炭素数1～6のアルキルヒドラジンとをメタノール、エタノールなどの低級アルコールを溶媒として、通常 $20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、10分～3時間縮合させ、得られる縮合体を、 $P$ が $\text{Boc}$ 基の場合は、ト

リフルオロ酢酸、4Nジオキサン塩酸などの有機酸、鉍酸などの塩基性窒素と塩を形成しうる酸で、通常 $-30^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ で、1分～1時間処理することにより目的の縮合環状アミン [II] のうち、ピラゾール環を有する縮合環状アミン [II-a] (一般式 [II] において、 $D$ が窒素原子であり、 $E$ が単結合である場合) が得られる。 $P$ が、 $Z$ 基またはベンジル基の場合は、当業者に自

15

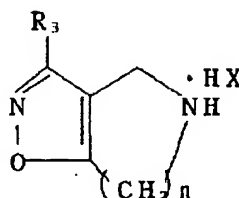
明の方法により脱保護を行ない、適宜の酸処理により所望の縮合環状アミン [II-a] が得られる。合成法 a で得られる縮合環状アミン [II-a] の具体例として、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジンおよび4, 6-ジヒドロ-1, 5-\*

[VI]



又は

[VII]

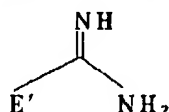


[II-b]

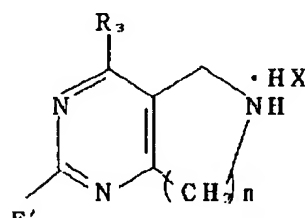
【0048】上記反応式中  $R_3$ 、 $n$  および  $HX$  は前記定義のとおりである。

【0049】合成中間体 [VII] 又は [VIII] と1~2当量のヒドロキシアミン塩酸とを等量の酢酸ナトリウムの存在下、メタノール、エタノールなどの低級アルコールを溶媒として、通常20℃~100℃で、30分~3時間縮合させて得られる縮合体を、 $P$  が  $Boc$  基の場合は、トリフルオロ酢酸または4Nジオキサン-塩酸などの有機酸、鉍酸などの塩基性窒素と塩を形成しうる酸で、通常-30℃~50℃で、1分~2時間処理することにより目的の縮合環状アミン [II] のうち、イソキサゾール環を有する縮合環状アミン [II-b] (一般式※

[VI]



又は

 $HX$ 

[II-c]

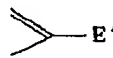
[VII]

【0051】上記反応式中、 $R_3$ 、 $E'$ 、 $n$  および  $HX$  は、前記定義のとおりである。

【0052】合成中間体 [VII] 又は [VIII] と1~5当量のアミジン酢酸塩又はグアニジン炭酸塩とを等量の酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどの酢酸塩の存在下、メタノール、エタノールなどの低級アルコールを溶媒として通常20℃~100℃で、30分~48時間縮合させて得られる縮合体を、 $P$  が  $Boc$  基の場合は、トリフルオロ酢酸または4Nジオキサン-塩酸などの有機酸、鉍酸などの塩基性窒素と塩を形成しうる酸で、通常-30℃~50℃で、1分~2時間処理することにより目的の縮合環状アミン [II] のうち、ピリミジン環を有する縮合環状アミン [II-c] (一般式 [II] において、 $D$  が窒素原子であり、 $E$  が、

【化17】

40



\* 2H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾールなどの塩が挙げられる。

【0047】(合成法b)

【化15】

※ [II] において、 $D$  が酸素原子であり、 $E$  が単結合である場合) が得られる。 $P$  が、 $Z$  基またはベンジル基の場合は、当業者に自明の方法により脱保護を行ない、適宜の酸処理により所望の縮合環状アミン [II-b] が得られる。合成法bで得られる縮合環状アミン [II-b] の具体例として、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-イソキサゾロ [4, 5-c] ピリジンおよび4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] イソキサゾールなどの塩が挙げられる。

【0050】(合成法c)

【化16】

【0053】である場合) が得られる。 $P$  が、 $Z$  基またはベンジル基の場合は、当業者に自明の方法により脱保護を行ない、適宜の酸処理により所望の縮合環状アミン [II-c] が得られる。合成法cで得られる縮合環状アミン [II-c] の具体例として、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジンおよび5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジンなどの塩が挙げられる。本発明のキノリンカルボン酸誘導体 [I] (以下、「本発明化合物 [I] 」と省略する。) は、強い抗菌活性を有することから、人、動物および魚類用医薬として、または食品の保存剤、農薬として使用することができる。

【0054】本発明化合物 [I] を人体用の医薬として使用する場合の投与量は、通常、成人で1日当たり50

17

mgから1gの範囲である。この1日投与量を1日1回または数回に分けて投与する。また1日量は、必要に応じて上記の量を超えて投与してもさしつかえない。また、動物用薬として使用する場合は、動物の種類や大きさ、または感染病原菌の種類などにより異なるが、通常、1日当たり体重1kg当たり1mgから200mgの範囲である。

【0055】本発明化合物[I]を含む抗菌製剤は、投\*

化合物1\*のナトリウム塩

ブドウ糖

精製水

全量

200mg

250mg

適量

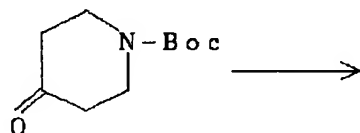
5ml

\*) 後述する実施例11で得られた化合物

【0058】化合物1のナトリウム塩とブドウ糖を精製水に溶解させた後、5mlのアンプルに注入し、窒素置換後、120℃で15分間加圧殺菌を行って上記組成の注射剤を得る。

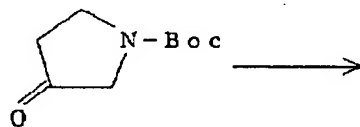
【0059】

【実施例】次に実施例、参考例および試験例をあげて本発明を具体的に説明する。なお、<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、試験化合物をd<sub>6</sub>-ジメチルスルホキシド(DMSO-d<sub>6</sub>)または重クロロホルム(CDCI<sub>3</sub>)の溶液として測定した。内部標準として、テトラメチルシラン※



【0061】N-Boc-4-ピペリドン10.0g(50.0mmol)をN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール50mlに溶解し、1時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;クロロホルム-メタノール(100:1(体積比で示す。以下、同様である。)))にて精製し、目的物を橙色油状物として9.0g(収率70.5%)得た。

【0062】MS(m/z);197(M<sup>+</sup>-tB★



【0064】N-Boc-3-ピロリドン2.9g(15.7mmol)をN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール15mlに溶解し、1時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、得られた固体にn-ヘキサンを加えて濾取し、目的物を黄色粉末として2.39g(収率63.5%)得た。

18

\*与法に応じて適当な製剤法を選択し、通常行われている各種剤型の調製法により製剤できる。抗菌製剤は、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤およびシロップ剤などの経口用製剤の他、注射剤、固形製剤、外用製剤などとして行うことができる。

【0056】次に本発明化合物[I]を含む製剤処方例を示す。

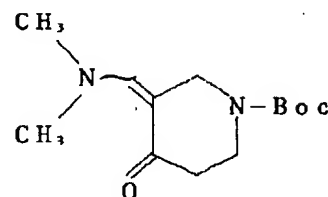
【0057】(製剤例1)

※(TMS)を用い、JNM-EX270(270MHz、日本電子社製)型NMRスペクトロメータで測定を行い、δ値はppmで示した。MSスペクトルはQP1000EX(島津製作所製)型マススペクトロメータで測定した。

【0060】(参考例1)

N-Boc-3-ジメチルアミノメチレン-4-ピペリドンの合成

【化18】



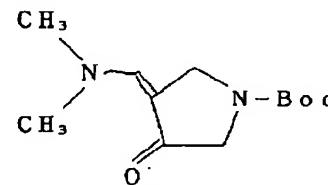
30★u), 181, 154, 57

<sup>1</sup>H-NMR δ(CDCI<sub>3</sub>); 7.49(1H, s), 4.55(2H, s), 3.60(2H, t, J=6.4Hz), 3.11(6H, s), 2.44(2H, t, J=6.3Hz), 1.48(9H, s)

【0063】(参考例2)

N-Boc-4-ジメチルアミノメチレン-3-ピロリドンの合成

【化19】



【0065】融点;136~139℃

MS(m/z);240(M<sup>+</sup>), 183, 139, 57

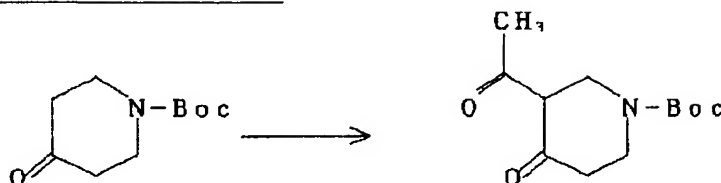
<sup>1</sup>H-NMR δ(CDCI<sub>3</sub>); 7.31(1H, s), 4.57(2H, s), 3.81(2H, s), 3.09(6H, s), 1.48(9H, s)

(参考例3)

N-Boc-3-アセチル-4-ピペリドンの合成

\*

\*【化20】



【0066】アルゴン気流下、無水テトラヒドロフラン 400ml にジイソプロピルアミン 28.7ml (0.205mol) を加えて -78℃ に冷却し、1.62M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 127ml (0.206mol) を 20 分間かけて滴下する。反応液を 0℃ まで昇温した後、再び -78℃ に冷却し、N-Boc-4-ピペリドン 19.9g (0.100mol) の無水テトラヒドロフラン溶液を 10 分間かけて滴下する。-78℃ で 20 分間攪拌した後、塩化アセチル 10.7ml (0.150mol) の無水テトラヒドロフラン溶液を 20 分かけて滴下し、その後徐々に昇温する。-15℃ で水を加えて反応液を減圧濃縮し、残留物に水およびジエチルエーテルを加えて溶解させる。ジエチルエーテル層を 0.5N 水酸化ナトリウムで 3 回抽出し、先の水層と合わせて溶液の pH を 4.0 に調整し、塩化メチレンで 3 回抽出する。塩化メチレン層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた残留物を、シ※

※リカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン-酢酸エチル (5:1)) にて精製し、目的物を淡黄色油状物として 7.78g (収率 32.3%) 得た。

【0067】MS (m/z); 184 (M<sup>+</sup>-tBu), 142, 98, 57

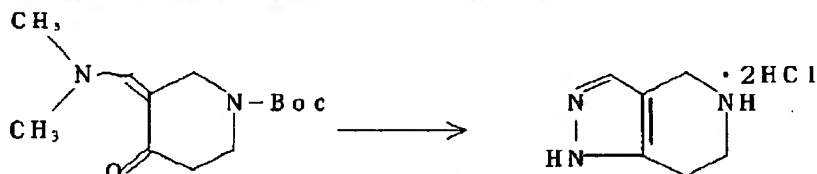
<sup>1</sup>H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>); 15.66 (1H, s), 4.18 (2H, s), 3.58 (2H, t, J=6.0Hz), 2.44 (2H, t, J=6.0Hz), 2.13 (3H, s), 1.49 (9H, s)

【0068】実施例 1~10 に、本発明化合物の中間体である一般式 [II] で示される縮合環状アミンの合成例を示す。

【0069】(実施例 1)

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン・2塩酸塩の合成

【化21】



【0070】N-Boc-3-ジメチルアミノメチレン-4-ピペリドン 6.38g (25.1mmol) をメタノール 120ml に溶解し、この溶液にヒドラジン水和物 1.46ml (30.1mmol) を加えて 1 時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム-イソプロパノール (100:1)) にて精製し、無色粉末を得る。得られた粉末を、氷冷下、トリフルオロ酢酸 30ml に溶解し、この溶液を室温で 1 時間攪拌する。反応液に濃塩酸 3ml を加えて減圧濃縮する。得られた固体にイソプロパノールを加えて濾取し、イソプロパノール、次いでジエチルエーテルで洗浄し、目的物を淡黄色粉末として 2.51g (収率 51.0★

★%) 得た。

【0071】融点; 239~242℃

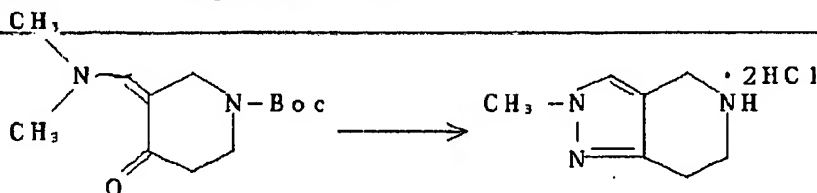
MS (m/z); 123 (M<sup>+</sup>), 122, 94, 67

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 12.42 (2H, br s), 9.72 (2H, br s), 7.69 (1H, s), 4.12 (2H, t, J=4.1Hz), 3.36-3.34 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=6.1Hz)

【0072】(実施例 2)

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン・2塩酸塩の合成

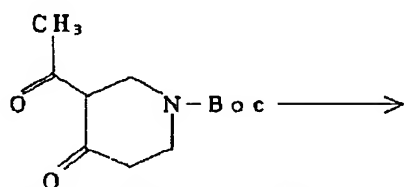
【化22】



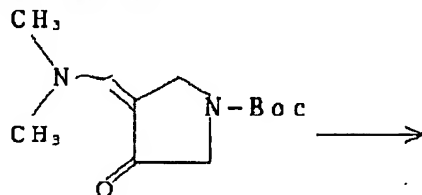
【0073】N-Boc-3-ジメチルアミノメチレン-4-ピペリドン 3.8g (15.0mmol) をメタ

21

ノール37mlに溶解し、この溶液にモノメチルヒドラジン0.74g(15.6mmol)を加えて1.5時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;クロロホルム)にて精製し、黄色油状物を得る。得られた油状物を、氷冷下、トリフルオロ酢酸50mlに溶解し、この溶液を室温で3時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる残留物をエタノールに溶解し、濃塩酸3mlを加えて再び減圧濃縮する。得られた固体にイソプロパノールを加えて濾取し、イソプロパノール、次いでジエチルエーテルで洗浄し、目的物を淡黄色粉末として1.35g(収率42.9%)得た。



【0076】N-Boc-3-アセチル-4-ピペリドン7.00g(29.0mmol)をメタノール100mlに溶解し、この溶液にヒドラジン水和物1.7ml(35.1mmol)を加えて1時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;クロロホルム-イソプロパノール(50:1))にて精製し、無色油状物を得る。得られた油状物を、氷冷下、トリフルオロ酢酸50mlに溶解し、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールに溶解し、この溶液に濃塩酸6mlを加える。析出した沈殿を濾取し、エタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄し、目的物を無色粉末として5.32g(収率87%)得た。



【0079】N-Boc-4-ジメチルアミノメチレン-3-ピロリドン3.00g(12.5mmol)をメタノール60mlに溶解し、この溶液にヒドラジン水和物を加えて1時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、得られる残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;クロロホルム:イソプロパノール(50:1))にて精製し、無色粉末を得る。得られた粉末を、氷冷下、トリフルオロ酢酸50mlに溶解し、この溶液を室温で1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる残留物をエタノールに溶解し、この溶液に濃塩酸3mlを加えて、再び減圧濃縮する。得られる固体にイソプロパノールを加えて濾取し、イソプロパノール、次

22

\*【0074】融点:258~261℃

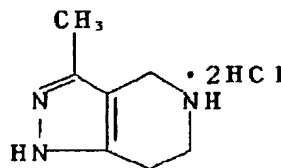
MS(m/z);137(M<sup>+</sup>),136,108,67

<sup>1</sup>H-NMR δ(DMSO-d<sub>6</sub>);9.45(2H, br s),7.57(1H, s),6.91(1H, br s),4.09(2H, t, J=4.3Hz),3.79(3H, s),3.35-3.32(2H, m),2.85(2H, t, J=6.1Hz)

【0075】(実施例3)

4,5,6,7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成

【化23】



※【0077】融点:255~258℃

MS(m/z);137(M<sup>+</sup>),136,108,67

<sup>1</sup>H-NMR δ(DMSO-d<sub>6</sub>);10.54(2H, br s),9.71(2H, br s),4.07(2H, br m),3.35-3.33(2H, m),2.93(2H, t, J=5.9Hz),2.22(3H, s)

【0078】(実施例4)

4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール・2塩酸塩の合成

【化24】



いでジエチルエーテルで洗浄し、目的物を橙色粉末として2.01g(収率88.4%)得た。

【0080】融点:132~134℃

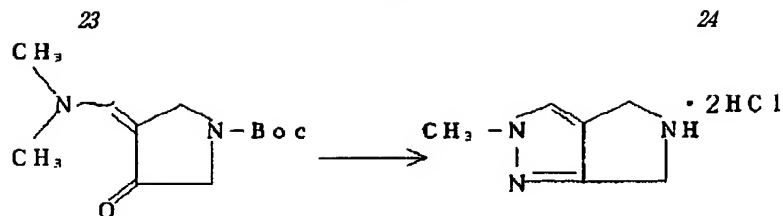
MS(m/z);109(M<sup>+</sup>),108,81,54

<sup>1</sup>H-NMR δ(DMSO-d<sub>6</sub>);11.39(2H, br s),10.51(2H, br s),7.60(1H, s),4.25,(4H, t, J=5.1Hz)

【0081】(実施例5)

4,6-ジヒドロ-2-メチル-2H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール・2塩酸塩の合成

【化25】



【0082】N-Boc-4-ジメチルアミノメチレン-3-ピロリドン10.0g (41.7mmol)を、メタノール120mlに溶解し、この溶液にモノメチルヒドラジン2.37g (51.5mmol)を加えて2.5時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム-イソプロパノール（50：1））にて精製し、黄色油状物を得る。得られた油状物を、氷冷下、トリフルオロ酢酸200mlに溶解し、この溶液を室温で1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールに溶解し、この溶液に濃塩酸12mlを加えて、再び減圧濃縮する。得られる固体にイソプロパノールを加えて濾取し、イソプロパノール、次いでジエチルエーテ\*

\*ルで洗浄し目的物を薄茶色粉末として7.26g（収率88.8%）得た。

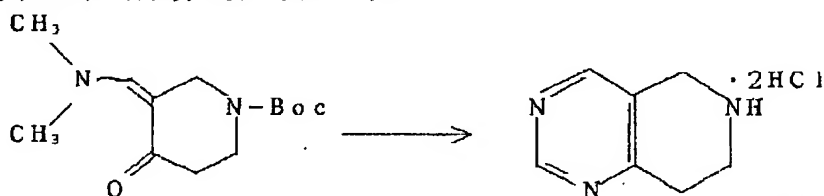
【0083】融点；181~186℃

MS (m/z) ; 123 (M<sup>+</sup>), 122, 95, 67  
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) ; 10.64 (2H, br s), 7.61 (1H, br s), 7.25 (1H, s), 4.38 (2H, br m), 4.20 (2H, br m), 3.77 (3H, s)

【0084】（実施例6）

5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン・2塩酸塩の合成

【化26】



【0085】N-Boc-3-ジメチルアミノメチレン-4-ピペリドン20.0g (78.7mmol)を、エタノール200mlに溶解し、この溶液に酢酸ホルムアミジン12.3g (118mmol)を加えて20時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、この酢酸エチル溶液を水、次いで飽和食塩水で洗浄する。洗浄後の溶液を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られる残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム-メタノール（100：1））にて精製し、黄色粉末を得る。得られた粉末を、氷冷下、トリフルオロ酢酸60mlに溶解し、この溶液を室温で1.5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残留物をイソプロパノールに溶解し、この溶液に濃塩酸3mlを加える。析出した沈殿を濾取し、イソプロパノール、次いでジエチルエ

※-テルで洗浄し、目的物を黄色粉末として3.29g（収率20.1%）得た。

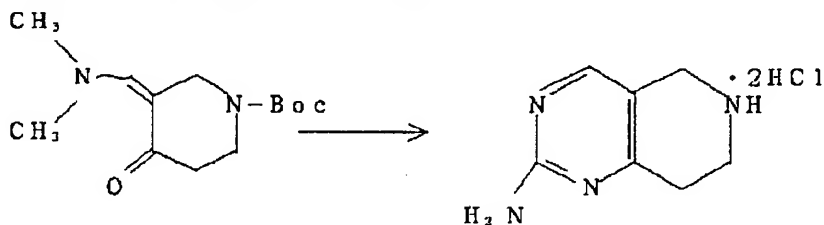
【0086】融点；236~243℃ (dec.)

MS (m/z) ; 135 (M<sup>+</sup>), 134, 107, 80  
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) ; 9.92 (2H, br s), 9.03 (1H, s), 8.69 (1H, s), 7.63 (2H, br s), 4.34 (2H, t, J=4.5Hz), 3.49-3.44 (2H, m), 3.12 (2H, t, J=6.4Hz)

【0087】（実施例7）

2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン・2塩酸塩の合成

【化27】

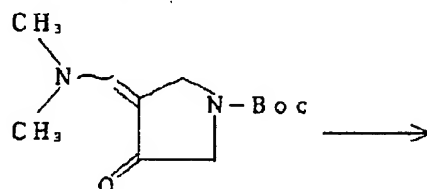


【0088】N-Boc-3-ジメチルアミノメチレン-4-ピペリドン9.20g (36.2mmol)を、エタノール100mlに溶解し、この溶液に炭酸グアニ

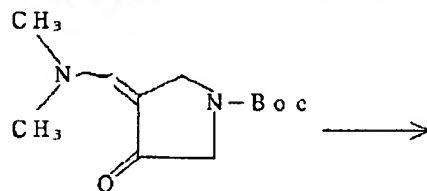
ジン9.80g (54.4mmol) および酢酸ナトリウム4.46g (54.4mmol)を加えて5時間加熱還流する。不溶物を濾過して除き、濾液を減圧濃縮す

25

る。得られる残留物を、クロロホルムに溶解し、このクロロホルム溶液を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム-メタノール（100：1））にて精製し、淡黄色の粉末を得る。得られた粉末を、氷冷下、トリフルオロ酢酸40mlに溶解し、この溶液を、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールに溶解し、この溶液に濃塩酸4mlを加えて再び減圧濃縮する。得られる固体にイソプロパノールを加えて濾取し、イソプロパノール、次いでジエチルエーテルで洗浄し、目的物を黄色粉末として3.13g（収率38.8%）得た。\*



【0091】N-Boc-4-ジメチルアミノメチレン-3-ピロリドン10.0g（41.7mmol）を、エタノール200mlに溶解し、この溶液に酢酸ホルムアミジン21.7g（209mmol）を加えて36時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、得られる残留物をクロロホルムに溶解し、このクロロホルム溶液を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム-n-ヘキサン（4：1））にて精製して淡黄色粉末を得る。得られた粉末を、氷冷下、トリフルオロ酢酸75mlに溶解し、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる残留物をイソプロパノールに溶解し、この溶液に濃塩酸5mlを加える。析出する沈殿を濾取し、イソプロパノール※



【0094】N-Boc-4-ジメチルアミノメチレン-3-ピロリドン10.0g（41.7mmol）を、エタノール200mlに溶解し、この溶液に炭酸グアニジン30.0g（166mmol）および酢酸ナトリウム27.4g（334mmol）を加えて48時間加熱還流する。析出する結晶を濾取してクロロホルムに溶解し、このクロロホルム溶液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下、溶媒を留去し、得られる固体にイソプロパノールを加えて濾取し、得られた固体をイソプロパノール、次いでジエチルエーテルで洗浄する。洗浄後の固体を氷冷下、トリフルオロ酢酸80mlに溶解し、この溶液を室温で1時間攪拌する。反応液を減圧

26

\*【0089】融点；274~278℃

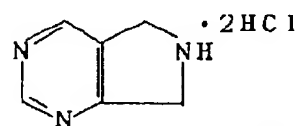
MS (m/z) ; 150 (M<sup>+</sup>), 149, 121, 80

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) ; 9.71 (2H, br s), 8.33 (1H, s), 5.67 (3H, br s), 4.14 (2H, br m), 3.42 (2H, br m), 2.98 (2H, t, J=6.3 Hz)

【0090】（実施例8）

5, 7-ジヒドロピロロ[3, 4-d]ピリミジン・2塩酸塩の合成

【化28】



※ル、次いでジエチルエーテルで洗浄し、目的物を橙色粉末として5.71g（収率70.6%）得た。

【0092】融点；141~145℃

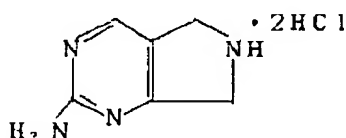
MS (m/z) ; 121 (M<sup>+</sup>), 120, 93, 67

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) ; 10.35 (2H, br s), 9.16 (1H, s), 8.87 (1H, s), 7.48 (2H, br s), 4.64 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.54 (2H, t, J=5.4 Hz)

【0093】（実施例9）

2-アミノ-5, 7-ジヒドロピロロ[3, 4-d]ピリミジン・2塩酸塩の合成

【化29】



濃縮する。得られた残留物をイソプロパノールに溶解し、この溶液に濃塩酸7mlを加える。析出する沈殿を濾取し、イソプロパノール、次いでジエチルエーテルで洗浄し目的物を無色粉末として7.23g（収率83.0%）得た。

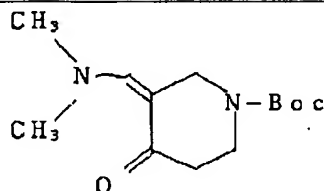
【0095】融点；260℃（dec.）

MS (m/z) ; 136 (M<sup>+</sup>), 135, 108, 81

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) ; 10.25 (2H, br s), 8.35 (1H, s), 7.09 (3H, br s), 4.43 (2H, br m), 4.37 (2H, br m)

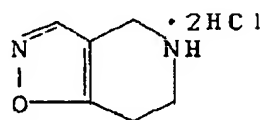
【0096】(実施例10)

4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソキサゾロ[4, 5-\*



\*c]ピリジン・2塩酸塩の合成

【化30】



【0097】N-Boc-3-ジメチルアミノメチレン-4-ピペリドン9.0g(35.4mmol)を、メタノール100mlに溶解し、この溶液に塩酸ヒドロキシルアミン3.69g(53.1mmol)および酢酸ナトリウム4.35g(53.0mmol)を加えて1時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解し、不溶物を濾過して除く。濾液を減圧濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム-メタノール(50:1))にて精製し、無色油状物を得る。得られた油状物を、氷冷下、トリフルオロ酢酸60mlに溶解し、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールに溶解し、この溶液に濃塩酸3mlを加えて再び減圧濃縮する。得られる固体にイソプロパノールを加えて濾取し、イソプロパノール、次いでジエチルエーテルで洗浄し、目的物を淡橙色粉末として2.43g(収率42.8%)得た。

【0098】融点;188~193℃

MS(m/z);124(M<sup>+</sup>),123,95,66

<sup>1</sup>H-NMR δ(DMSO-d<sub>6</sub>);9.82(2H, br s),8.82(1H, s),4.21(2H, s),3.41(2H, t, J=6.3Hz),3.07(2H, t, J=6.4Hz)

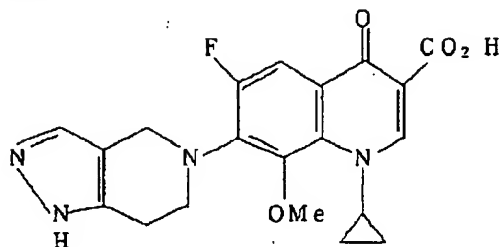
【0099】次に、実施例11~86に一般式[I]で示される本発明化合物(キノリンカルボン酸誘導体)の合成例を示す。

【0100】また、表1~表11に実施例11~86で得られた化合物1~76の各置換基を一覧表として示した。

【0101】(実施例11)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(化合物1)

【化31】



【0102】1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸のホウ素キレート化合物344mg(1mmol)を、ジメチルスルホキシド5mlに溶解し、この溶液に4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・2塩酸塩392mg(2mmol)およびトリエチルアミン0.7ml(5mmol)を加え、室温で40時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、析出する黄色沈殿物を濾取し、得られた沈殿物を80%エタノール50mlおよびトリエチルアミン10mlの混合物に懸濁させて2時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、残渣をイソプロパノール50mlより再結晶して目的物を淡黄色粉末として345mg(収率86.7%)得た。

【0103】融点;225.6~236℃

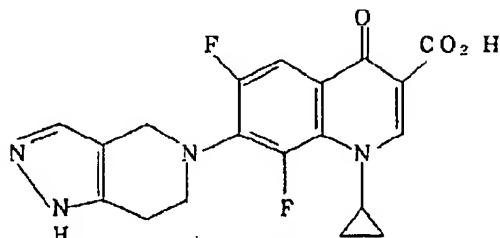
MS(m/z);398(M<sup>+</sup>),354,287,245

<sup>1</sup>H-NMR δ(DMSO-d<sub>6</sub>);1.03-1.16(4H, m),2.84-2.88(2H, m),3.63(2H, br s),3.71(3H, s),4.19(1H, br s),4.34-4.37(4H, m),7.46(1H, br s),7.77(1H, d, J=11.9Hz),8.71(1H, s),12.51(1H, br s),14.94(1H, br s)

【0104】(実施例12)

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(化合物2)

【化32】



【0105】1-シクロプロピル-5,6,7-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸283mg(1mmol)を、アセトニトリル20mlに溶解し、この溶液に4,5,6,7-テ



29

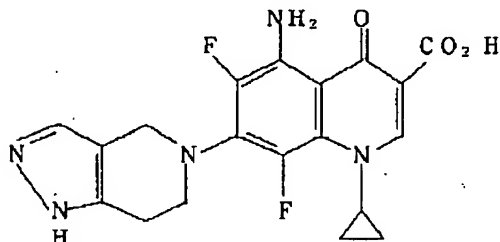
ラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩490mg (2.5mmol) およびトリエチルアミン0.98ml (7mmol) を加えて22時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解し、このクロロホルム溶液を2回水洗する。水洗後のクロロホルム溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去し、残渣にアセトニトリルを加えて濾取し、アセトニトリル、次いでジエチルエーテルで洗浄し、目的物を淡黄色粉末として283mg (収率73.3%) 得た。

【0106】融点; 230.4~231.5℃  
MS (m/z); 386 (M<sup>+</sup>), 342, 293, 275

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.15-1.22 (4H, m), 2.83-2.87 (2H, m), 3.60-3.62 (2H, m), 4.13 (1H, br s), 4.44 (2H, s), 7.44 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=13.5Hz), 8.67 (1H, s), 12.52 (1H, br s), 14.83 (1H, br s)

【0107】(実施例13)  
5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物3)

【化33】



【0108】5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸298mg (1mmol) を、ジメチルスルホキシド15mlに溶解し、この溶液に4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩588mg (2.5mmol) およびトリエチルアミン1.4ml (10mmol) を加えて50℃にて15時間反応させる。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加えて濾取し、水、イソプロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄し、目的物を黄色粉末として369mg (収率92.0%) 得た。

【0109】融点; 281.3~286.7℃ (dec.)

MS (m/z); 401 (M<sup>+</sup>), 336, 290, 242

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.11 (4H, 50

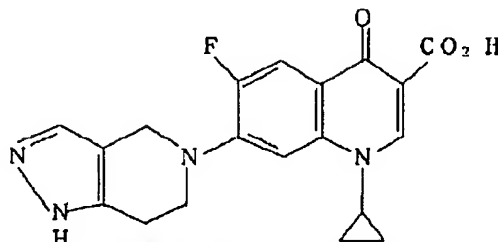
30

br s), 2.81-2.85 (2H, m), 3.58 (2H, br s), 4.03 (1H, br s), 4.41 (2H, s), 7.28 (2H, br s), 7.44 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 12.51 (1H, br s), 14.70 (1H, br s)

【0110】(実施例14)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物4)

【化34】



20 【0111】原料として、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸265mg (1mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を白色粉末として350mg (収率95.1%) 得た。

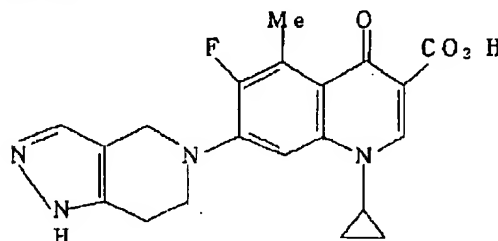
【0112】融点; 249.2~256.4℃  
MS (m/z); 368 (M<sup>+</sup>), 324, 257, 231

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.12-1.18 (2H, m), 1.28-1.35 (2H, m), 2.84-2.87 (2H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 3.77-3.80 (1H, m), 4.46 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=7.3Hz), 7.88 (1H, d, J=13.7Hz), 8.64 (1H, s), 12.58 (1H, br s), 15.19 (1H, br s)

30 【0113】(実施例15)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物5)

【化35】



40 【0114】原料として、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-5-メチル-4-オ

31

キソキノリン-3-カルボン酸 279mg (1mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を白色粉末として350mg (収率91.6%) 得た。

【0115】 融点; 281.8~287.2℃

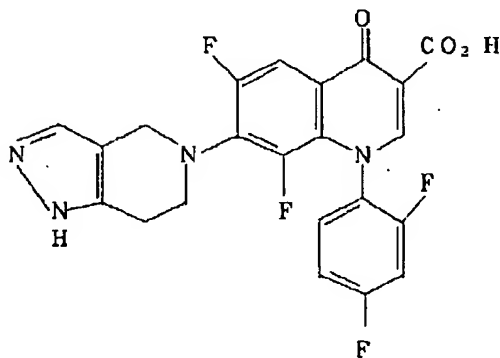
MS (m/z); 382 (M<sup>+</sup>), 336, 271, 245

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.12 (2H, br s), 1.29-1.31 (2H, m), 2.51 (3H, d, J=1.7Hz), 2.83-2.86 (2H, m), 3.69-3.75 (3H, m), 4.44 (2H, s), 7.51 (1H, d, J=7.7Hz), 8.62 (1H, s), 12.6 (1H, br s), 15.7 (1H, br s)

【0116】 (実施例16)

6, 8-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物6)

【化36】



【0117】 原料として、6, 7, 8-トリフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 355mg (1mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として83mg (収率18.2%) 得た。

【0118】 融点; 207.2~219.6℃

MS (m/z); 458 (M<sup>+</sup>), 414, 365, 347

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 2.74-2.79 (2H, m), 3.47-3.52 (2H, m), 4.30 (2H, s), 7.27-7.36 (1H, m), 7.52-7.63 (1H, m), 7.90-7.99 (2H, m), 8.67 (1H, s)

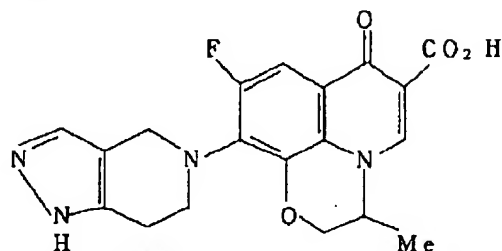
【0119】 (実施例17)

9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-10-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-3-メチル-7-オキソ-7H-ビリド[1, 2, 3-de][1, 4]ベンゾオキサ

32

ジン-6-カルボン酸 (化合物7)

【化37】



【0120】 原料として、9, 10-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ビリド[1, 2, 3-de][1, 4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸のホウ素キレート化合物 329mg (1mmol) を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を白色粉末として272mg (収率70.8%) 得た。

【0121】 融点; 212.7~217.9℃

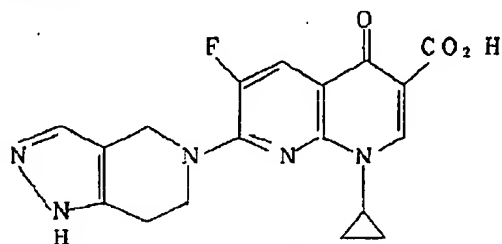
MS (m/z); 384 (M<sup>+</sup>), 340, 331, 273, 247

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.47 (3H, d, J=6.5Hz), 2.82-2.88 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.31-4.46 (3H, m), 4.60 (1H, d, J=11.1Hz), 4.90-4.97 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=12.3Hz), 8.98 (1H, s), 12.47 (1H, br s), 15.21 (1H, br s)

【0122】 (実施例18)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 (化合物8)

【化38】



【0123】 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルオキシ)-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル 557mg (1mmol) を、ジクロロメタン 10ml に溶解し、この溶液に 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩 490mg (2.5mmol) およびトリエチルアミン 0.84ml (6mmol) を加えて 48時間加熱還流する。反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮する。得られた残査にジエチルエーテルを加えて濾

33

取する。濾取したものを、エタノール5mlおよび2N水酸化ナトリウム1mlの混合物に懸濁させ、60℃にて2.5時間攪拌する。反応液に1N塩酸を加えてpH7.0に調整し、析出する沈殿を濾取し、水、イソプロパノール、ジエテルエーテルで順次洗浄し、目的物を白色粉末として136mg (収率36.9%) 得た。

【0124】融点; 249.2~254.3℃

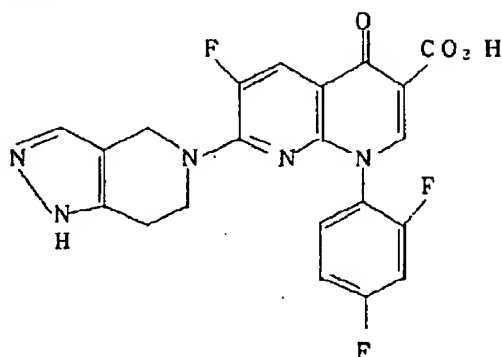
MS (m/z); 369 (M<sup>+</sup>), 325, 231

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.11-1.12 (2H, br s), 1.24-1.26 (2H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.77 (1H, br s), 4.09-4.14 (2H, m), 4.91 (2H, s), 7.53 (1H, br s), 8.08 (1H, d, J=13.7Hz), 8.62 (1H, s), 12.55 (1H, br s), 15.55 (1H, br s)

【0125】(実施例19)

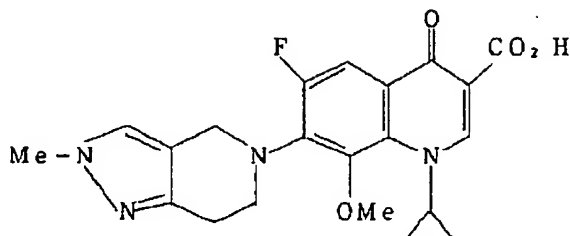
6-フルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 (化合物9)

【化39】



30

\*



3.62-3.63 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.19 (1H, br s), 4.36 (2H, s), 7.49 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=12.2Hz), 8.71 (1H, s), 14.97 (1H, s)

【0131】(実施例21)

1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-

【0129】原料として、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩525mg (2.5mmol)を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を淡黄色粉末として255mg (収率61.9%) 得た。

【0130】融点; 211~213℃

MS (m/z); 412 (M<sup>+</sup>), 368

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.03-1.16 (4H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 50

34

\*【0126】原料として、6-フルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-7-(2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルオキシ)-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル631mg (1mmol)を用いる以外は実施例18と同様にして目的物を白色粉末として65mg (収率14.8%) 得た。

【0127】融点; 166.9~172.6℃

MS (m/z); 441 (M<sup>+</sup>), 397, 330, 276

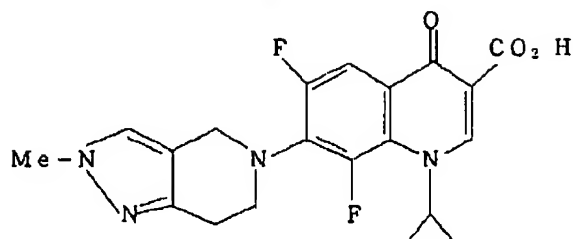
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 2.61-2.65 (2H, m), 3.77-3.81 (2H, m), 4.61 (2H, s), 7.34-7.39 (2H, m), 7.59-7.67 (1H, m), 7.78-7.87 (1H, m), 8.85 (1H, s), 12.50 (1H, br s), 15.00 (1H, br s)

【0128】(実施例20)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物10)

【化40】

ル) -4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物1)  
1) \* 【化41】



【0132】原料として、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン・2塩酸塩 525mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例12と同様にして目的物を淡黄色粉末として49mg (収率12.3%) 得た。

【0133】融点; 198.3℃~211.0℃

MS (m/z); 400 (M<sup>+</sup>), 356, 248

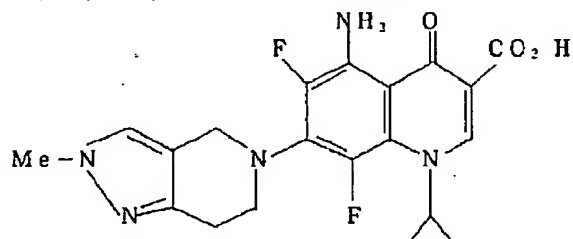
<sup>1</sup>H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>); 1.19 (2H, br s), 1.26-1.33 (2H, m), 2.88-3.01 (2H, m), 3.67-3.68 (2H, br s), 3.82 (3H, s), 3.93

10※-4.03 (1H, m), 4.46 (2H, s), 7.33 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=11.9 Hz), 8.79 (1H, s), 14.59 (1H, br s)

【0134】(実施例22)

5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物12)

【化42】



【0135】原料として、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン・2塩酸塩 525mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を黄色粉末として360mg (収率86.7%) 得た。

【0136】融点; 251.2℃~261.6℃ (dec.)

MS (m/z); 415 (M<sup>+</sup>), 395, 370, 350

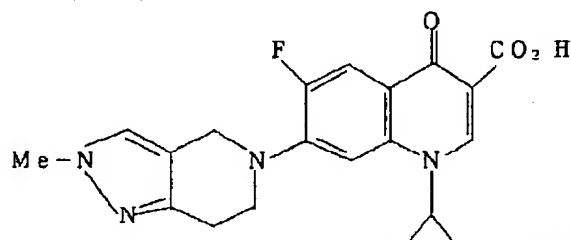
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.03-1.10 (4H, m), 2.75-2.79 (2H, m), ★

★3.57-3.59 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.02-4.04 (1H, br s), 4.39 (2H, s), 7.27 (2H, br s), 7.47 (1H, s), 8.51 (1H, s), 14.71 (1H, s)

【0137】(実施例23)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物13)

【化43】



【0138】原料として、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 265mg (1mmol) および4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン・2塩酸塩 525mg (2.50

5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として317mg (収率82.9%) 得た。

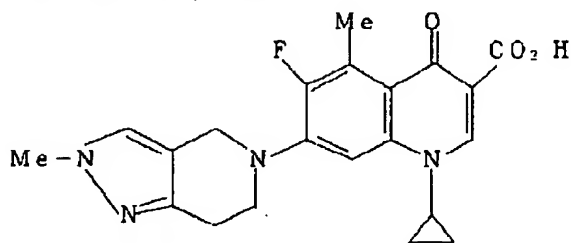
【0139】融点; 260.6℃~267.9℃ (dec.)

38

\* s)

【0140】(实施例24)

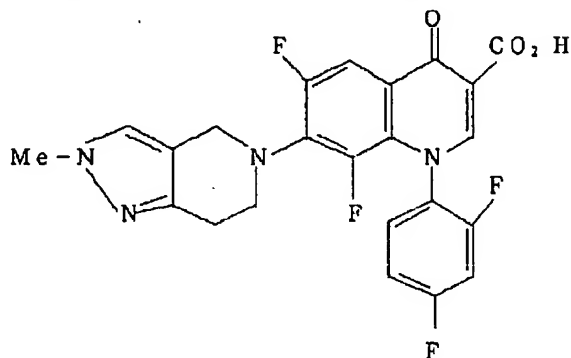
【化44】



※8 (3H, s), 2.81–2.87 (2H, m), 3.67–3.85 (3H, m), 3.71 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.50 (1H, d, J = 4.7 Hz), 7.53 (1H, s), 8.61 (1H, s), 15.70 (1H, s)

6, 8-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(化合物15)

【化45】

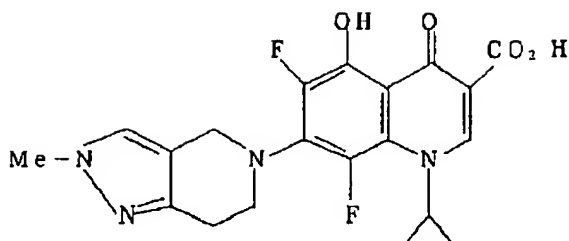
 $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) ; 1. 11 (2H, br s), 1. 27-1. 34 (2H, m), 2. 7\*

8.5 (3H, s), 4.36 (2H, s), 7.05-7.13 (3H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=12.2 Hz), 8.50 (1H, s), 14.45 (1H, s)

1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジ  
ヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メ  
チル-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イ  
ル)-5-ヒドロキシ-4-オキソキノリン-3-カル  
ボン酸 (化合物16)

【化46】

<sup>1</sup>H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>) ; 2. 86-2. 90 (2H, m), 3. 53-3. 57 (2H, m), 3. 50



【0147】原料として、1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸299mg (1mmol) および4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩525mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として388mg (収率93.3%) 得た。

【0148】融点; 225.8~233.3℃  
MS (m/z); 416 (M<sup>+</sup>), 395, 371, 350

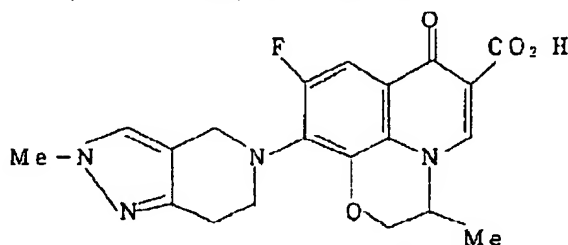
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.17 (4H, \*

\*br s), 2.78-2.84 (2H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.06-4.13 (1H, m), 4.44 (2H, s), 7.47 (1H, s), 8.62 (1H, s), 13.20 (1H, s), 13.30 (1H, s)

【0149】(実施例27)

9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-10-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1, 2, 3-de][1, 4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸(化合物17)

【化47】



【0150】原料として、9, 10-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1, 2, 3-de][1, 4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸のホウ素キレート化合物329mg (1mmol) および4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩525mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を淡黄色粉末として220mg (収率55.3%) 得た。

【0151】融点; 246.7~255.2℃

MS (m/z); 398 (M<sup>+</sup>), 353

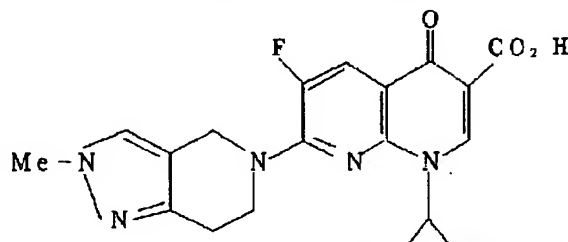
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.47 (3H, d, J=6.5Hz), 2.77-2.83 (2H, ※

※m), 3.54-3.56 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.32-4.40 (3H, m), 4.59 (1H, d, J=10.6Hz), 4.92-4.95 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=12.3Hz), 8.97 (1H, s), 15.22 (1H, s)

【0152】(実施例28)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸(化合物18)

【化48】



【0153】原料として、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩525mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例18と同様にして目的物を白色粉末として2

53mg (収率66.1%) 得た。

【0154】融点; 254.9~259.3℃

MS (m/z); 383 (M<sup>+</sup>), 339

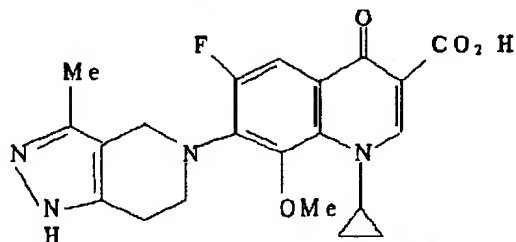
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.12 (2H,

41

br s), 1. 23-1. 25 (2H, m), 2. 84-2. 89 (2H, m), 3. 74-3. 76 (1H, m), 3. 77 (3H, s), 4. 11 (2H, br s), 4. 89 (2H, s), 7. 53 (1H, s), 8. 08 (1H, d, J=13. 5 Hz), 8. 61 (1H, s), 15. 20 (1H, s)

【0155】(実施例29)

\*



【0156】原料として、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩525mg (2. 5mmol)を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を淡黄色粉末として310mg (収率75. 2%)得た。

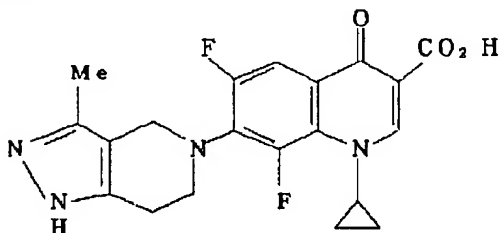
【0157】融点; 260. 2~262. 8℃  
MS (m/z); 412 (M<sup>+</sup>), 368, 305, 287

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1. 06-1. 17 (4H, m), 2. 12 (3H, s), 2. 79-2. 83 (2H, m), 3. 58 (2H, br s), 3. 72 (3H, s), 4. 17-4. 24 (1H, m), 4. 28 (2H, s), 7. 76 (1H, d, J=12. 2 Hz), 8. 71 (1H, s)

【0158】(実施例30)

1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物20)

【化50】



【0159】原料として、1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸283mg (1mmol)および4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩525mg (2. 5mmol)を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として145mg (収率36. 3%)得た。

42

\* 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物19)

【化49】

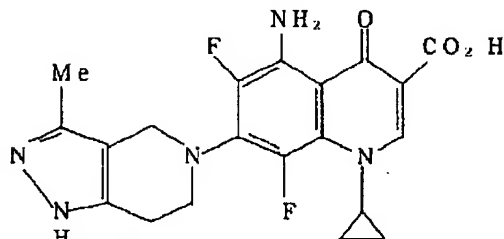
【0160】融点; 275. 3~276. 9℃  
MS (m/z); 400 (M<sup>+</sup>), 356, 293, 275

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1. 14-1. 22 (4H, m), 2. 12 (3H, s), 2. 77-2. 81 (2H, m), 3. 58 (2H, br s), 4. 13-4. 15 (1H, m), 4. 34 (2H, s), 8. 82 (1H, d, J=11. 9 Hz), 8. 67 (1H, s)

【0161】(実施例31)

5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物21)

【化51】



【0162】原料として、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩525mg (2. 5mmol)を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を黄色粉末として357mg (収率85. 9%)得た。

【0163】融点; 279. 2~282. 6℃  
MS (m/z); 415 (M<sup>+</sup>), 350, 290, 242

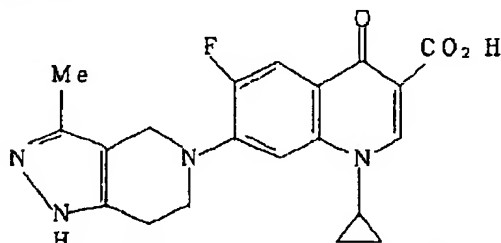
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1. 07-1. 13 (4H, m), 2. 11 (3H, s), 2. 77 (2H, br s), 3. 55 (2H, br s), 4. 02-4. 05 (1H, m), 4. 31 (2H, s), 7. 28 (2H, br s), 8. 51 (1H, s)

43

【0164】(実施例32)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(化合物22)

【化52】



【0165】原料として、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸265mg (1mmol) および4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩525mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として145mg (収率38.0%) 得た。

【0166】融点; 288.8~292.3℃

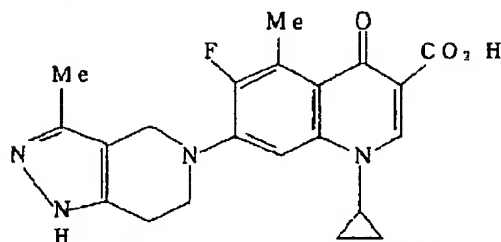
MS (m/z); 382 (M<sup>+</sup>), 338, 275, 257, 231

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.13-1.17 (2H, br s), 1.21-1.34 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.77-2.81 (2H, br s), 3.66-3.70 (2H, br s), 3.75-3.83 (1H, m), 4.36 (2H, s), 7.59 (1H, d, J=7.8Hz), 7.89 (1H, d, J=13.5Hz), 8.64 (1H, s), 12.22 (1H, br s), 15.23 (1H, br s)

【0167】(実施例33)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(化合物23)

【化53】



【0168】原料として、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸279mg (1mmol) および4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩525mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として132mg (収率27.9%) 得た。

1) および4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩525mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として348mg (収率88.0%) 得た。

融点; 260.5~268.5℃

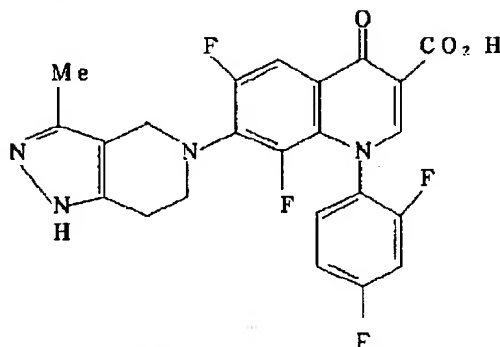
MS (m/z); 396 (M<sup>+</sup>), 350, 289, 271, 245

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.12 (2H, br s), 1.20-1.30 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.77-2.78 (5H, br s), 3.63-3.67 (2H, br s), 3.77-3.78 (1H, m), 4.33 (2H, s), 7.50 (1H, d, J=7.8Hz), 8.61 (1H, s), 12.23 (1H, br s), 15.73 (1H, br s)

【0169】(実施例34)

6, 8-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(化合物24)

【化54】



【0170】原料として、6, 7, 8-トリフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸355mg (1mmol) および4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩525mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として132mg (収率27.9%) 得た。

【0171】融点; 171.8~182.0℃

MS (m/z); 472 (M<sup>+</sup>), 427, 365, 347

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 2.19 (3H, s), 2.84-2.88 (2H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 4.27 (2H, s), 7.06-7.14 (2H, m), 7.45-7.54 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=12.2Hz), 8.52 (1H, s)

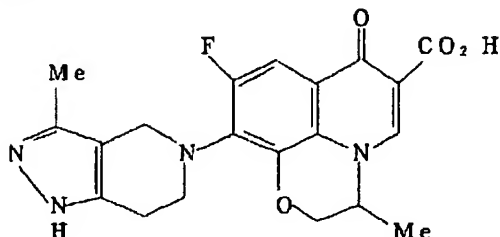


45

【0172】(実施例35)

9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-10-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1, 2, 3-de][1, 4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸(化合物25)

【化55】



【0173】原料として、9, 10-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1, 2, 3-de][1, 4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸のホウ素キレート化合物329mg (1mmol) および4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩525mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を淡黄色粉末として317mg (収率79.6%) 得た。

【0174】融点; 242.5~249.9℃ (dec.)

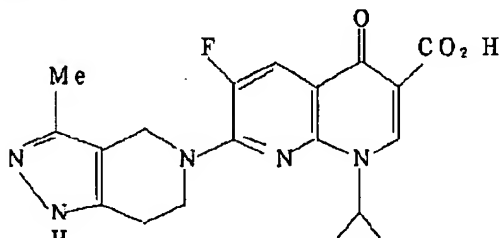
MS (m/z); 398 (M<sup>+</sup>), 353, 291, 273

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.47 (3H, d, J=6.6Hz), 2.10 (3H, s), 2.77 (2H, br s), 4.26 (2H, br s), 4.60 (1H, d, J=11.2Hz), 4.38 (1H, d, J=9.9Hz), 4.92-4.95 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=12.2Hz), 8.98 (1H, s), 12.15 (1H, br s)

【0175】(実施例36)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸(化合物26)

【化56】



【0176】原料として、4, 5, 6, 7-テトラヒド 50

46

ロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン・2塩酸塩525mg (1mmol) を用いた以外は実施例18と同様にして目的物を白色粉末として163mg (収率42.6%) 得た。

【0177】融点; 281.6~284.5℃ (dec.)

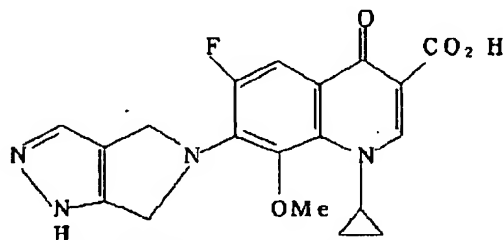
MS (m/z); 383 (M<sup>+</sup>), 339, 258

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.13 (2H, br s), 1.16-1.27 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.86 (2H, br s), 3.71-3.76 (1H, m), 4.06-4.10 (2H, m), 4.80 (2H, s), 8.05 (1H, d, J=13.5Hz), 8.61 (1H, s), 12.29 (1H, br s), 15.16 (1H, br s)

【0178】(実施例37)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(化合物27)

【化57】



【0179】原料として、4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピラゾール・2塩酸塩455mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を淡黄色粉末として326mg (収率84.9%) 得た。

【0180】融点; 268.8~270.9℃ (dec.)

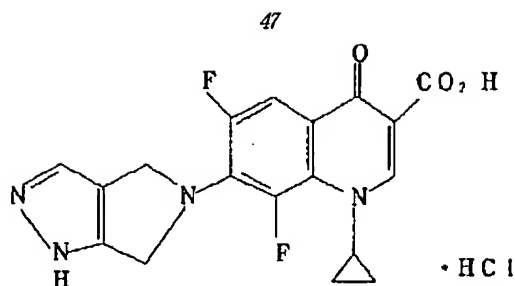
MS (m/z); 384 (M<sup>+</sup>), 353, 340

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.03-1.16 (4H, m), 3.61 (3H, s), 4.17-4.21 (1H, m), 4.72 (4H, s), 7.58 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=13.5Hz), 8.70 (1H, s), 12.70 (1H, br s), 15.04 (1H, br s)

【0181】(実施例38)

1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・塩酸塩(化合物28)

【化58】



【0182】原料として、1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸283mg (1mmol) および4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール・2塩酸塩455mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして淡黄色粉末を得る。得られた粉末を濃塩酸4mlに溶解し、この溶液を減圧濃縮し、残渣にイソプロパノールを加えて濾取する。濾取したものをイソプロパノール、次いでジエチルエーテルで洗浄して目的物を淡黄色粉末とし276mg (収率67.1%) 得た。

【0183】融点; 300℃以上

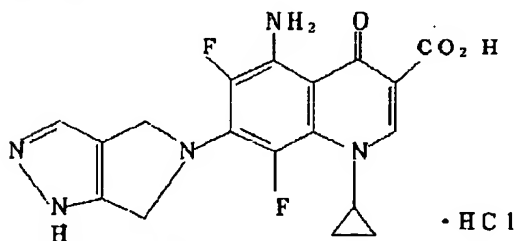
MS (m/z); 372 (M<sup>+</sup>), 328

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.19-1.21 (4H, m), 4.10-4.14 (1H, m), 4.89 (4H, s), 7.58 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=14.3Hz), 8.66 (1H, s)

【0184】(実施例39)

5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・塩酸塩 (化合物29)

【化59】



【0185】原料として、4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール・2塩酸塩455mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして黄色粉末を得る。得られた粉末を濃塩酸2mlに溶解し、この溶液を減圧濃縮し、残渣にアセトンを加えて濾取する。濾取したものをアセトン、次いでジエチルエーテルで洗浄して目的物を黄色粉末とし361mg (収率85.3%) 得た。

【0186】融点; 300℃以上

MS (m/z); 387 (M<sup>+</sup>), 367, 302

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.05-1.1

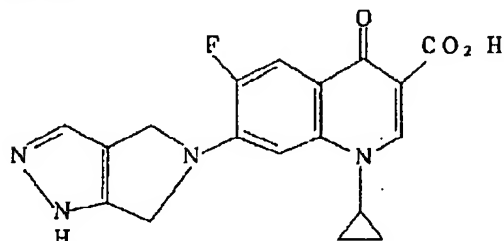
48

8 (4H, m), 4.01 (1H, br s), 4.85 (4H, s), 5.05-6.43 (brs), 7.58 (1H, s), 8.50 (1H, s)

【0187】(実施例40)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物30)

【化60】



【0188】原料として、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸265mg (1mmol) および4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール・2塩酸塩455mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として333mg (収率94.2%) 得た。

【0189】融点; 318.9~324.3℃ (dec.)

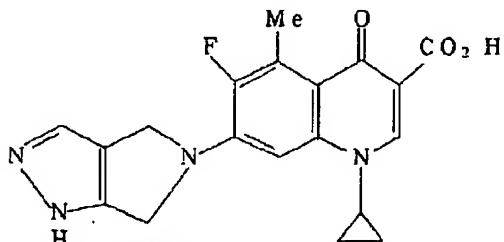
MS (m/z); 354 (M<sup>+</sup>), 310

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.18-1.24 (2H, m), 1.36-1.39 (2H, m), 3.79 (1H, br s), 4.81 (4H, s), 7.23 (1H, d, J=7.7Hz), 7.61 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=14.5Hz), 8.62 (1H, s), 12.77 (1H, s), 15.44 (1H, s)

【0190】(実施例41)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5-イル)-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物31)

【化61】



【0191】原料として、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸279mg (1mmol) および4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-

49

c] ピラゾール・2塩酸塩 455mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として355mg (収率96.5%) 得た。

【0192】 融点; 344.6~349.1℃ (dec.)

MS (m/z); 368 (M<sup>+</sup>), 322

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.10 (2H, br s), 1.36-1.39 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.74-3.75 (1H, br \* s), 7.15 (1H, d, J=7.3Hz), 7.60 (1H, s), 8.60 (1H, s), 12.76 (1H, s), 15.96 (1H, s)

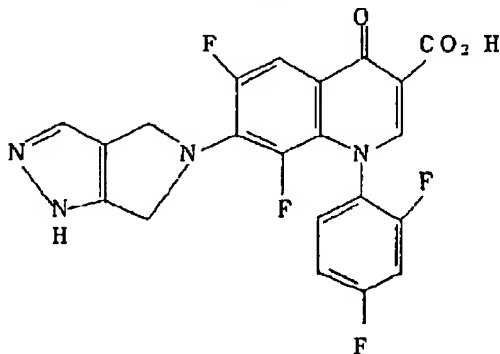
50

\* s), 7.15 (1H, d, J=7.3Hz), 7.60 (1H, s), 8.60 (1H, s), 12.76 (1H, s), 15.96 (1H, s)

【0193】 (実施例42)

6,8-ジフルオロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-7-(4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物32)

【化62】



【0194】 原料として、6,7,8-トリフルオロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 355mg (1mmol) および4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール・2塩酸塩 455mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として250mg (収率56.3%) 得た。

【0195】 融点; 301.7~306.9℃

MS (m/z); 444 (M<sup>+</sup>), 400, 379

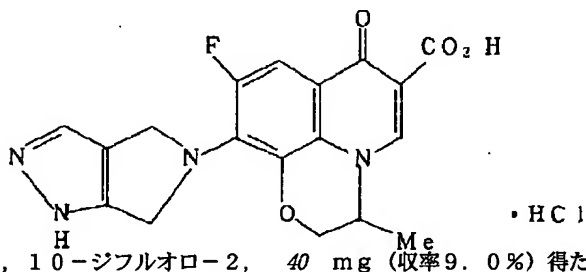
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 4.75 (4H, s), 7.29-7.35 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.54-7.62 (1H, m), 7.85-7.99 (2H, m), 8.60 (1H, s), 12.68 (1H, br s), 14.63 (1H, br s)

※H, s), 7.54-7.62 (1H, m), 7.85-7.99 (2H, m), 8.60 (1H, s), 12.68 (1H, br s), 14.63 (1H, br s)

【0196】 (実施例43)

9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-10-(4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イル)-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸・塩酸塩 (化合物33)

【化63】



【0197】 原料として、9,10-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸のホウ素キレート化合物 329mg (1mmol) および4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール・2塩酸塩 455mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例11と同様にして淡黄色粉末を得る。得られた粉末を、濃塩酸4mlに溶解し、この溶液を減圧濃縮し、残渣にイソプロパノールを加えて濾取する。濾取したものをイソプロパノール、次いでジエチルエーテルで洗浄し、目的物を黄色粉末として22 40 mg (収率9.0%) 得た。

40 mg (収率9.0%) 得た。

【0198】 融点; 271.4~278.9℃ (dec.)

MS (m/z); 370 (M<sup>+</sup>), 326

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.48 (3H, d, J=6.6Hz), 4.36 (1H, d, J=11.9Hz), 4.62 (1H, d, J=11.6Hz), 4.72-4.85 (2H, m), 4.91-4.93 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=13.5Hz), 8.95 (1H, s)

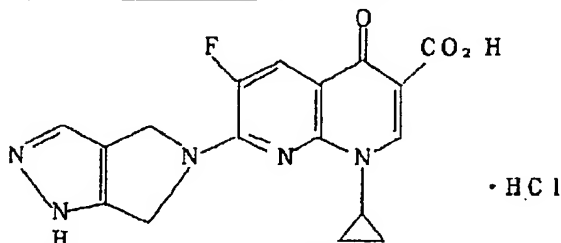
51

52

【0199】(実施例44)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ  
-7-(4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-\*

\*c] ピラゾール-5-イル)-4-オキソ-1, 8-ナ  
フチリジン-3-カルボン酸・塩酸塩(化合物34)  
【化64】



【0200】原料として、4, 6-ジヒドロ-1H-ピロ  
ロ[3, 4-c]ピラゾール・2塩酸塩455mg  
(2.5mmol)を用いた以外は実施例28と同様  
にして白色粉末を得る。得られた粉末を濃塩酸5mlに溶  
解し、この溶液を減圧濃縮し、残渣にイソプロパノール  
を加えて濾取する。濾取したものをイソプロパノール、  
次いでジエチルエーテルで洗浄して目的物を淡黄色粉末  
として316mg(収率89.0%)得る。

【0201】融点; 300℃以上

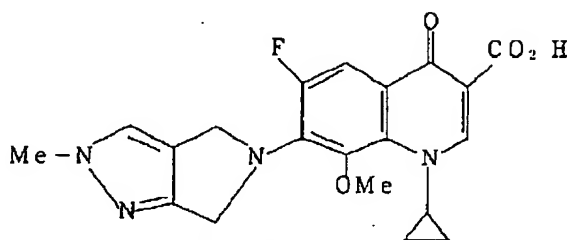
MS (m/z); 355 (M<sup>+</sup>), 336, 311<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.12 (2H, ※

※br s), 1.19-1.27 (2H, m), 3.7  
9 (1H, br s), 4.89-5.07 (4H,  
m), 7.65 (1H, s), 8.08 (1H, d, J  
=12.7Hz), 8.62 (1H, s)

【0202】(実施例45)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ  
-7-(4, 6-ジヒドロ-2-メチル-2H-ピロロ  
[3, 4-c]ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ  
-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(化合物35)

【化65】



【0203】原料として、4, 6-ジヒドロ-2-メチ  
ル-2H-ピロロ[3, 4-c]ピラゾール・2塩酸塩  
490mg (2.5mmol)を用いた以外は実施例1  
1と同様にして目的物を淡黄色粉末として260mg  
(収率65.3%)得た。

【0204】融点; 197.8~200.6℃

MS (m/z); 398 (M<sup>+</sup>), 354

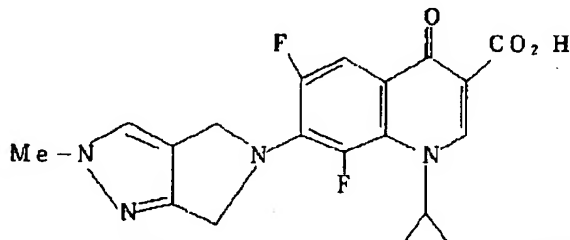
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.01-1.0  
9 (2H, m), 1.12-1.19 (2H, m),  
3.64 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.1★

★5-4.23 (1H, m), 4.70 (2H, s),  
4.83 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.7  
5 (1H, d, J=13.5Hz), 8.71 (1H,  
s), 15.02 (1H, s)

【0205】(実施例46)

1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジ  
ヒドロ-7-(4, 6-ジヒドロ-2-メチル-2H-  
ピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5-イル)-4-オ  
キソキノリン-3-カルボン酸(化合物36)

【化66】



【0206】原料として、1-シクロプロピル-6,  
7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ  
キノリン-3-カルボン酸283mg (1mmol)お  
よび4, 6-ジヒドロ-2-メチル-2H-ピロロ  
[3, 4-c]ピラゾール・2塩酸塩490mg (2.5

5mmol)を用いた以外は実施例13と同様にして目  
的物を白色粉末として347mg(収率89.8%)得  
た。

【0207】融点; 254.6~260.0℃

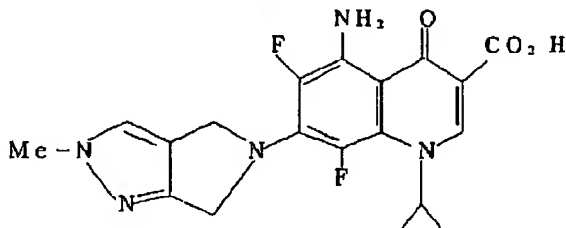
MS (m/z); 386 (M<sup>+</sup>), 342

53

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) ; 1. 19-1. 21 (4H, m), 3. 81 (3H, s), 4. 07-4. 13 (1H, m), 4. 86 (2H, s), 5. 00 (2H, s), 7. 27 (1H, s), 7. 79 (1H, d,  $J=14.2\text{Hz}$ ), 8. 65 (1H, s), 14. 88 (1H, s)

【0208】 (実施例47)

\*



【0209】原料として、4, 6-ジヒドロ-2-メチル-2H-ピロロ[3, 4-c]ピラゾール・2塩酸塩490mg (2. 5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を黄色粉末として317mg (収率79. 0%) 得た。

【0210】融点; 252. 4~260. 4℃

MS ( $m/z$ ) ; 401 ( $M^+$ ), 381, 336

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) ; 1. 03-1. 13 (4H, m), 3. 80 (3H, s), 3. 95-4. 02 (1H, m), 4. 81 (2H, s), 4. 9※

\* 5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 6-ジヒドロ-2-メチル-2H-ピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物37)

【化67】

\*

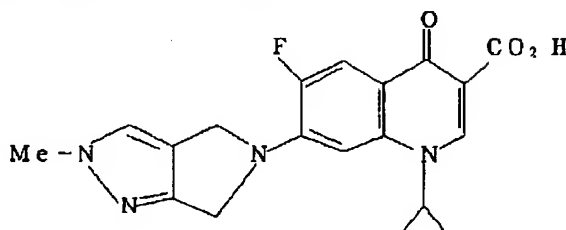
※3 (2H, s), 7. 20 (2H, br s), 7. 25 (1H, s), 8. 47 (1H, s), 14. 79 (1H, s)

【0211】 (実施例48)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 6-ジヒドロ-2-メチル-2H-ピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物38)

【化68】

20



【0212】原料として、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸265mg (1mmol) および4, 6-ジヒドロ-2-メチル-2H-ピロロ[3, 4-c]ピラゾール・2塩酸塩490mg (2. 5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を白色粉末として337mg (収率91. 5%) 得た。

【0213】融点; 286. 3~297. 5℃ (dec.)

MS ( $m/z$ ) ; 368 ( $M^+$ ), 324

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) ; 1. 18 (2H, br s), 1. 29-1. 40 (2H, m), 3. 7

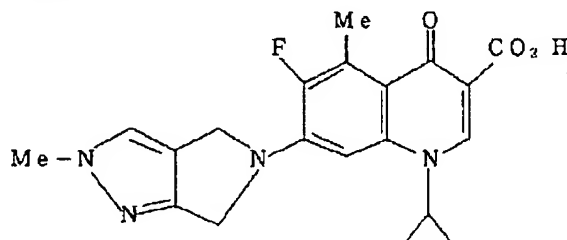
5-3. 78 (1H, m), 3. 84 (3H, s), 4. 73 (2H, s), 4. 91 (2H, s), 7. 15 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7. 32 (1H, s), 7. 85 (1H, d,  $J=14.3\text{Hz}$ ), 8. 59 (1H, s), 15. 42 (1H, s)

【0214】 (実施例49)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 6-ジヒドロ-2-メチル-2H-ピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5-イル)-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物39)

【化69】

40



55

【0215】原料として、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸279mg (1mmol) および4, 6-ジヒドロ-2-メチル-2H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール・2塩酸塩490mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として335mg (収率87.7%) 得た。

【0216】融点; 270.3~275.7℃

MS (m/z); 382 (M<sup>+</sup>), 336

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.03-1.1

3 (2H, m), 1.36-1.38 (2H, m), \*

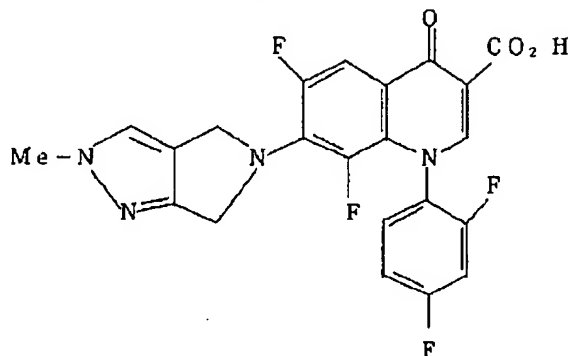
56

\*2.75 (3H, d, J=3.3Hz), 3.71 (1H, br s), 3.83 (3H, s), 4.71 (2H, s), 4.89 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8.2Hz), 7.31 (1H, s), 8.55 (1H, s), 15.91 (1H, s)

【0217】(実施例50)

6, 8-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 6-ジヒドロ-2-メチル-2H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物40)

【化70】



【0218】原料として、6, 7, 8-トリフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸355mg (1mmol) および4, 6-ジヒドロ-2-メチル-2H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール・2塩酸塩490mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を白色粉末として418mg (収率91.3%) 得た。

【0219】融点; 291.7~295.8℃

MS (m/z); 458 (M<sup>+</sup>), 414, 292

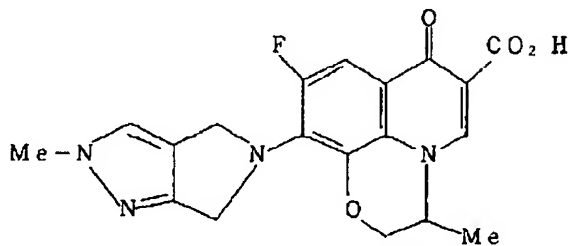
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 3.76 (3H, s), 4.74 (2H, s), 4.87 (2H, s), ※

※7.19 (1H, s), 7.30-7.38 (1H, m), 7.58-7.66 (1H, m), 7.87-8.00 (2H, m), 8.62 (1H, s), 14.67 (1H, s)

【0220】(実施例51)

9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-10-(4, 6-ジヒドロ-2-メチル-2H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5-イル)-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸 (化合物41)

【化71】



【0221】原料として、9, 10-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸のホウ素キレート化合物329mg (1mmol) および4, 6-ジヒドロ-2-メチル-2H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール・2塩酸塩490mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を淡黄色粉末として300mg (収率78.50%) 得た。

1%) 得た。

【0222】融点; 279.6~286.9℃

MS (m/z); 384 (M<sup>+</sup>), 339, 245

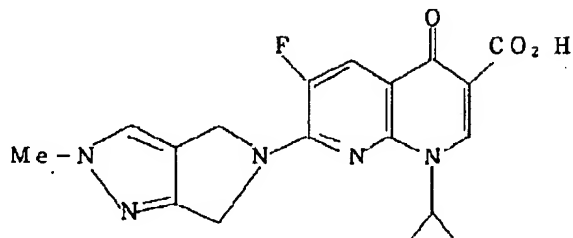
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.47 (3H, d, J=6.6Hz), 3.80 (3H, s), 4.35 (1H, d, J=9.8Hz), 4.61 (1H, d, J=11.0Hz), 4.68-4.94 (5H, m), 7.24 (1H, s), 7.62 (1H, d, J

57

=13.9 Hz), 8.96 (1H, s), 15.27 (1H, s)

【0223】(実施例52)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ\*



【0224】原料として、4,6-ジヒドロ-2-メチル-2H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール・2塩酸塩490mg (2.5mmol)を用いた以外は実施例18と同様にして目的物を白色粉末として230mg (収率62.3%)を得た。

【0225】融点; 304.2~314.5℃ (dec.)

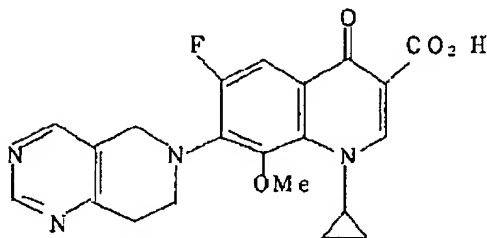
MS (m/z); 369 (M<sup>+</sup>), 325

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.03-1.14 (2H, m), 1.26-1.29 (2H, m), 3.75-3.77 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.80-5.15 (4H, m), 7.31 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=13.1 Hz), 8.60 (1H, s), 15.29 (1H, s)

【0226】(実施例53)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物43)

【化73】



【0227】原料として、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン・2塩酸塩520mg (2.5mmol)を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を淡黄色粉末として167mg (収率40.7%)を得た。

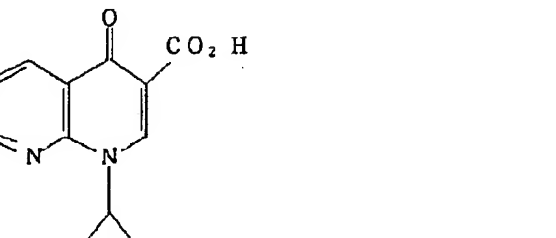
【0228】融点; 234.2~239.6℃ (dec.)

MS (m/z); 410 (M<sup>+</sup>), 366

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.04-1.18 (4H, m), 3.05-3.10 (2H, m),

58

\*-7-(4,6-ジヒドロ-2-メチル-2H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イル)-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 (化合物42) 【化72】

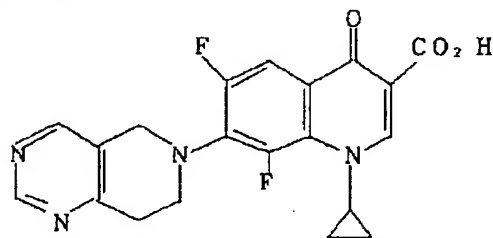


3.73 (3H, s), 3.77 (2H, brs), 4.16-4.23 (1H, m), 4.59 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=12.2 Hz), 8.64 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.99 (1H, s), 14.89 (1H, s)

【0229】(実施例54)

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物44)

【化74】



【0230】原料として、1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸283mg (1mmol)および5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン・2塩酸塩520mg (2.5mmol)を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を黄色粉末として338mg (収率85.0%)を得た。

【0231】融点; 203.4~209.3℃

MS (m/z); 398 (M<sup>+</sup>), 354, 248

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.15-1.23 (4H, m), 3.03-3.08 (2H, m), 3.73-3.77 (2H, m), 4.09-4.19 (1H, m), 4.64 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=11.9 Hz), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.98 (1H, s), 14.66 (1H, s)

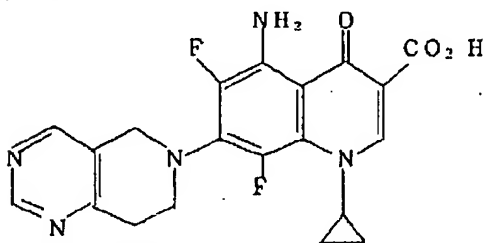
【0232】(実施例55)

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-4

59

4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物45)

【化75】



【0233】原料として、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン・2塩酸塩 520 mg (2.5 mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を黄色粉末として257 mg (収率62.1%) 得た。

【0234】融点; 272.5~278.9℃

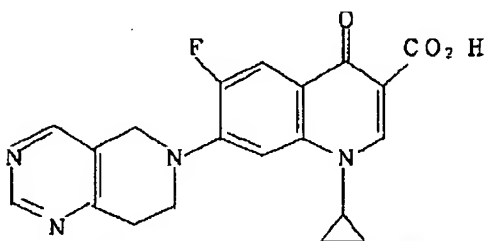
MS (m/z); 413 (M<sup>+</sup>), 392, 348

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.07-1.15 (4H, m), 3.01-3.05 (2H, m), 3.69-3.73 (2H, m), 4.02-4.04 (1H, m), 4.60 (2H, s), 7.32 (2H, br s), 8.54 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.97 (1H, s), 14.62 (1H, br s)

【0235】(実施例56)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物46)

【化76】



【0236】原料として、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 265 mg (1 mmol) および5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン・2塩酸塩 520 mg (2.5 mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として295 mg (収率77.6%) 得た。

【0237】融点; 277.8~281.0℃

MS (m/z); 380 (M<sup>+</sup>), 336

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.17 (2H, br s), 1.28-1.36 (2H, m), 3.0

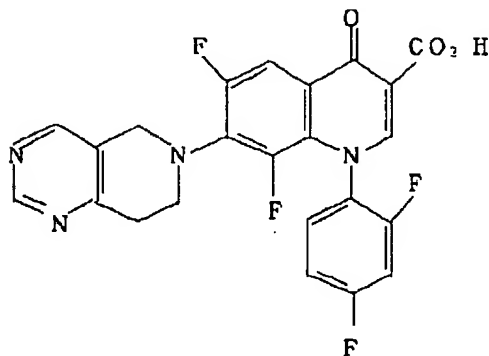
60

7-3.11 (2H, m), 3.80-3.84 (3H, m), 4.66 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.95 (1H, d, J=13.7 Hz), 8.67 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.00 (1H, s), 15.17 (1H, br s)

【0238】(実施例57)

6, 8-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-7-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物47)

【化77】



【0239】原料として、6, 7, 8-トリフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 355 mg (1 mmol) および5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン・2塩酸塩 520 mg (2.5 mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を白色粉末として262 mg (収率55.7%) 得た。

【0240】融点; 225.9~228.8℃

MS (m/z); 470 (M<sup>+</sup>), 426, 320

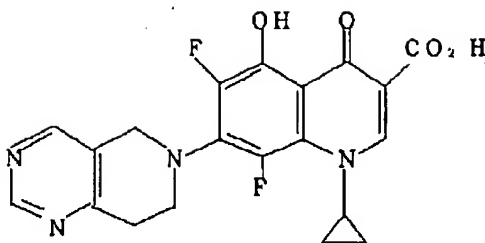
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 2.93-2.98 (2H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 4.49 (2H, s), 7.31-7.37 (1H, m), 7.58-7.66 (1H, m), 7.92-8.00 (2H, m), 8.56 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.94 (1H, s), 14.44 (1H, s)

【0241】(実施例58)

1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6-イル)-5-ヒドロキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物48)

【化78】

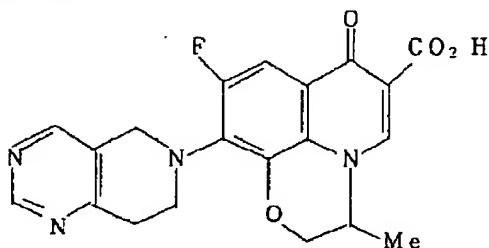




【0242】原料として、1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸299mg (1mmol) および5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン・2塩酸塩520mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を黄色粉末として364mg (収率87.9%) 得た。

【0243】融点; 213.9~217.2℃  
MS (m/z); 414 (M<sup>+</sup>), 370  
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.10-1.20 (4H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 4.08-4.10 (1H, m), 4.65 (2H, s), 8.63 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.98 (1H, s), 13.20 (1H, br s), 13.41 (1H, s)

【0244】(実施例59)  
9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-10-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸 (化合物49)  
【化79】

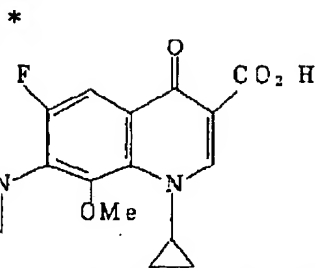


【0248】原料として、2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン・2塩酸塩558mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を淡黄色粉末として298mg (収率70.2%) を得た。

\* 【0245】原料として、9, 10-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸のホウ素キレート化合物329mg (1mmol) および5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン・2塩酸塩520mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を淡黄色粉末として108mg (収率27.4%) 得た。

【0246】融点; 233.6~242.3℃  
MS (m/z); 396 (M<sup>+</sup>), 352, 246  
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.47 (3H, d, J=6.6Hz), 3.00-3.04 (2H, m), 3.65-3.70 (2H, m), 4.38 (1H, d, J=11.6Hz), 4.56-4.60 (3H, m), 4.93-4.96 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=12.2Hz), 8.58 (1H, s), 8.96 (1H, s), 9.00 (1H, s), 15.15 (1H, s)

【0247】(実施例60)  
7-(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物50)  
【化80】



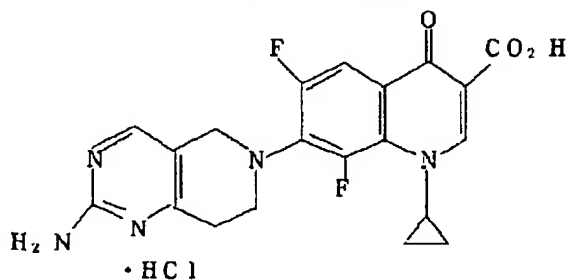
【0249】融点; 269~273℃ (dec.)  
MS (m/z); 425 (M<sup>+</sup>), 381, 324  
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.03-1.0

63

8 (2H, m), 1.16-1.27 (2H, m), 2.82-2.86 (2H, m), 3.64-3.68 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.16-4.22 (1H, m), 4.36 (2H, s), 6.40 (2H, s), 7.79 (1H, d, J=12.2 Hz), 8.06 (1H, s), 8.73 (1H, s), 14.88 (1H, br s)

\*

【化81】



【0251】原料として、1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸283mg (1mmol) および2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド [4,3-d] ピリミジン・2塩酸塩558mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして淡黄色粉末を得る。得られた粉末を濃塩酸4mlに溶解しこの溶液を減圧濃縮し、残渣にイソプロパノールを加えて濾取する。濾取したものをイソプロパノール、次いでジエチルエーテルで洗浄して目的物を黄色粉末として298mg (収率72.2%) 得た。

【0252】融点; 290.3~294.3℃  
MS (m/z); 413 (M<sup>+</sup>), 369, 327

20

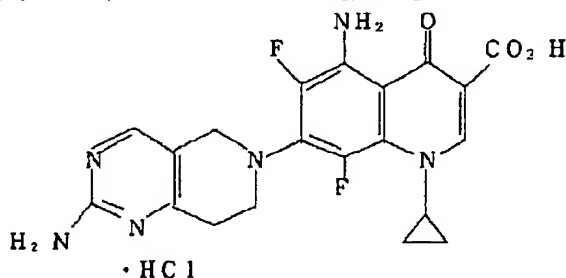
※<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.15-1.28 (4H, m), 3.01-3.05 (2H, m), 3.69-3.76 (2H, m), 4.12-4.15 (1H, m), 4.49 (2H, s), 7.88 (1H, d, J=12.3 Hz), 8.46 (1H, s), 8.71 (1H, s)

【0253】(実施例62)

5-アミノ-7-(2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド [4,3-d] ピリミジン-6-イル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・塩酸塩 (化合物52)

※

【化82】



【0254】原料として、2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド [4,3-d] ピリミジン・2塩酸塩558mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして淡黄色粉末を得る。得られた粉末を濃塩酸4mlに溶解し、この溶液を減圧濃縮し、残渣にイソプロパノールを加えて濾取する。濾取したものをイソプロパノール、次いでジエチルエーテルで洗浄して目的物を黄色粉末として238mg (収率55.7%) 得た。

【0255】融点; 300.5~306.0℃ (dec.)

MS (m/z); 428 (M<sup>+</sup>)

40

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.07-1.12 (4H, m), 2.97-3.04 (2H, m), 3.47-3.54 (1H, m), 3.62-3.68 (2H, m), 4.45 (2H, s), 8.48 (1H, s), 8.52 (1H, s)

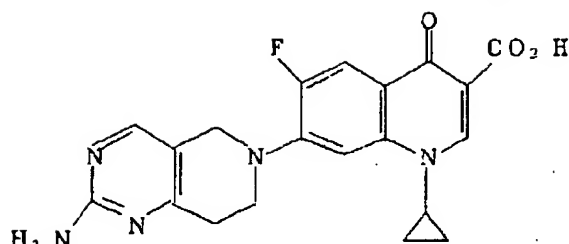
【0256】(実施例63)

7-(2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド [4,3-d] ピリミジン-6-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物53)

【化83】

65

66



【0257】原料として、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸265mg (1mmol) および2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン・2塩酸塩558mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として198mg (収率50.2%) 得た。

【0258】融点; 292.6~297.5℃ (dec.)

MS (m/z); 395 (M<sup>+</sup>), 351

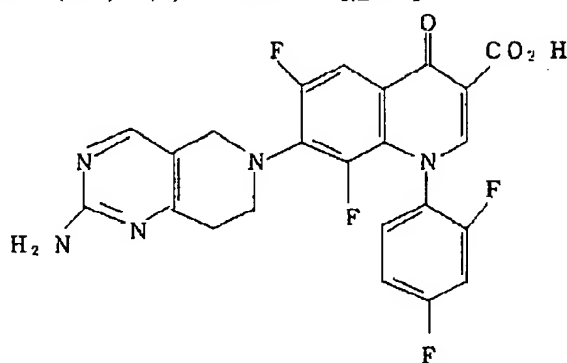
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.17 (2H, br s), 1.22-1.36 (2H, m), 2.8\*

\*0-2.84 (2H, m), 3.72-3.82 (3H, m), 4.32 (2H, s), 6.48 (2H, s), 7.61 (1H, d, J=7.3Hz), 7.94 (1H, d, J=13.3Hz), 8.17 (1H, s), 8.66 (1H, s), 15.23 (1H, s)

【0259】(実施例64)

7-(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6-イル)-6, 8-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物54)

【化84】



【0260】原料として、6, 7, 8-トリフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸355mg (1mmol) および2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン・2塩酸塩558mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として113mg (収率23.4%) 得た。

融点; 191.3~195.2℃

MS (m/z); 485 (M<sup>+</sup>), 440

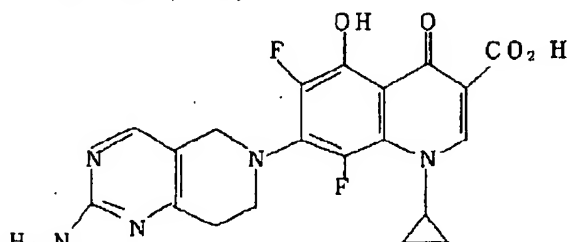
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 2.69-2.73 (2H, m), 3.49-3.52 (2H, m), ※

※4.26 (2H, s), 6.40 (2H, s), 7.30-7.36 (1H, m), 7.56-7.64 (1H, m), 7.91-8.00 (3H, m), 8.69 (1H, s), 14.47 (1H, br s)

【0261】(実施例65)

7-(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6-イル)-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物55)

【化85】



【0262】原料として、1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-5-ヒドロ

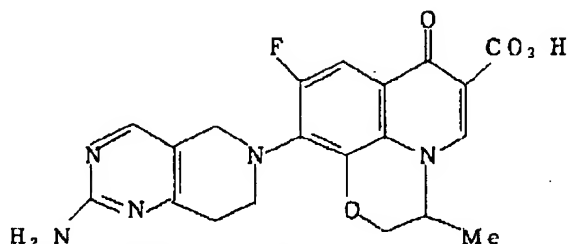
67

キシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 299mg (1mmol) および2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン・2塩酸塩 558mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を黄色粉末として220mg (収率51.3%)を得た。

融点; 265.2~271.5℃ (dec.)

MS (m/z); 429 (M<sup>+</sup>), 407, 384, 364

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.15-1.110 (9 (4H, m), 2.78-2.82 (2H, m), 3.64-3.66 (2H, m), 4.07-4.10\*



【0264】原料として、9, 10-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸のホウ素キレート化合物329mg (1mmol) および2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン・2塩酸塩 558mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を黄色粉末として97mg (収率23.5%)を得た。

【0265】融点; 263.5~271.8℃ (dec.)

MS (m/z); 411 (M<sup>+</sup>), 366

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.49 (3H, d, J=6.4Hz), 2.79-2.81 (2H, m), 3.57-5.59 (2H, m), 4.35-4.41 (3H, m), 4.59 (1H, d, J=11.1Hz), 4.93-4.96 (1H, m), 6.36 (2H, s), 7.63 (1H, d, J=12.0Hz), 8.02 (1H, s), 8.99 (1H, s), 15.17 (1H, s)

【0266】(実施例67)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7- (5, 7-ジヒドロピロロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物57)

【化87】

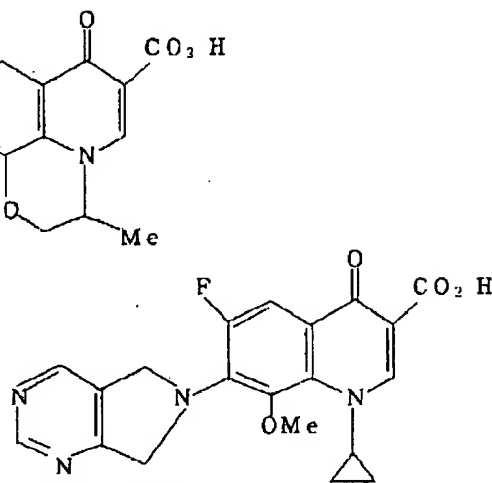
68

\* (1H, m), 4.42 (2H, s), 6.44 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.62 (1H, s), 13.17 (1H, br s), 13.36 (1H, s)

【0263】(実施例66)

10- (2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6-イル) -9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸 (化合物56)

【化86】



【0267】原料として、5, 7-ジヒドロピロロ [3, 4-d] ピリミジン・2塩酸塩485mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を褐色粉末として81mg (収率20.5%)を得た。

【0268】融点; 232.6~246.3℃ (dec.)

MS (m/z); 396 (M<sup>+</sup>), 352

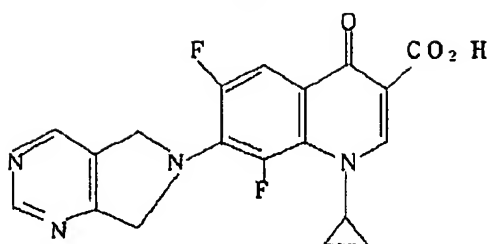
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.07 (2H, br s), 1.15-1.18 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.20-4.23 (1H, m), 5.00 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.79 (1H, d, J=13.7Hz), 8.73 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.13 (1H, s), 14.95 (1H, br s)

【0269】(実施例68)

1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7- (5, 7-ジヒドロピロロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物58)

【化88】

69



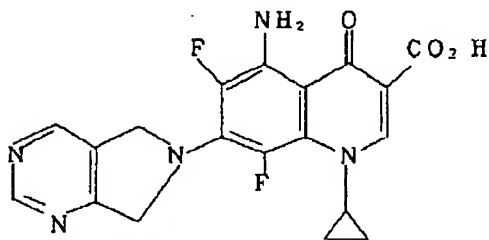
【0270】原料として、1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸283mg (1mmol) および5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン・2塩酸塩485mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として300mg (収率78.1%) 得た。

【0271】融点; 257.9~262.5℃  
MS (m/z); 384 (M<sup>+</sup>), 340, 271  
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.20-1.23 (4H, m), 4.11-4.16 (1H, m), 5.15 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.85 (1H, d, J=14.1Hz), 8.31 (1H, s), 8.68 (1H, s), 9.14 (1H, s), 14.83 (1H, br s)

【0272】(実施例69)

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(化合物59)

【化89】



【0273】原料として、5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン・2塩酸塩485mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を黄色粉末として223mg (収率56.0%) 得た。

【0274】融点; 264.4~271.9℃ (dec.)

MS (m/z); 399 (M<sup>+</sup>), 354, 314

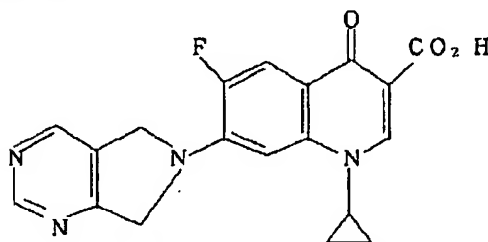
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.10-1.16 (4H, m), 4.02-4.05 (1H, m), 5.09 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.27 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.12 (1H, s), 14.77 (1H, s)

【0275】(実施例70)

70

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(化合物60)

【化90】



【0276】原料として、1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸265mg (1mmol) および5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン・2塩酸塩485mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として343mg (収率93.8%) 得た。

【0277】融点; 303.6~308.2℃ (dec.)

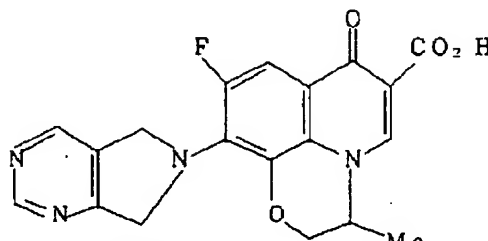
MS (m/z); 366 (M<sup>+</sup>), 322

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.20 (2H, br s), 1.37-1.40 (2H, m), 3.81-3.83 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.29 (1H, d, J=7.7Hz), 7.94 (1H, d, J=14.1Hz), 8.64 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.16 (1H, s), 15.40 (1H, s)

【0278】(実施例71)

9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-10-(5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸(化合物61)

【化91】



【0279】原料として、9,10-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸のホウ素キレート化合物329mg (1mmol) および5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン・2塩酸塩485mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を淡黄色粉

71

末として45mg (収率11.8%) 得た。

【0280】融点; 278.5~286.2℃ (dec.)

MS (m/z); 382 (M<sup>+</sup>), 338, 310, 265

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.49 (3H, d, J=6.8Hz), 4.38 (1H, d, J=9.8Hz), 4.64 (1H, d, J=11.1Hz), 4.94-5.21 (5H, m), 7.66 (1H, \*

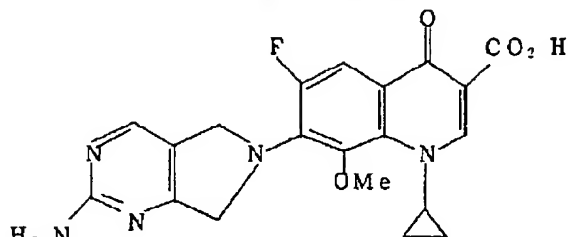
72

\*d, J=13.7Hz), 8.83 (1H, s), 8.98 (1H, s), 9.11 (1H, s), 15.24 (1H, s)

【0281】(実施例72)

7-(2-アミノ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物62)

【化92】



【0282】原料として、2-アミノ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン・2塩酸塩523mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を黄色粉末として231mg (収率56.4%) 得た。

【0283】融点; 264.2~271.1℃ (dec.)

MS (m/z); 411 (M<sup>+</sup>), 380, 367

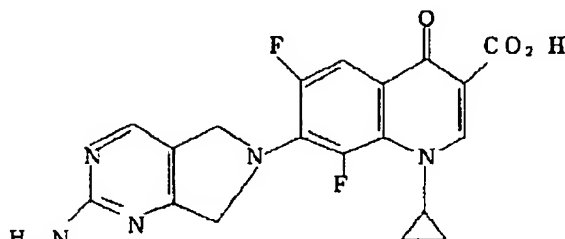
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.04-1.09 (2H, m), 1.14-1.20 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.15-4.23 (1H, ※

※m), 4.75 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.65 (2H, s), 7.75 (1H, d, J=13.7Hz), 8.29 (1H, s), 8.71 (1H, s), 15.01 (1H, s)

【0284】(実施例73)

7-(2-アミノ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物63)

【化93】



【0285】原料として、1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸283mg (1mmol) および2-アミノ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン・2塩酸塩523mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を白色粉末として375mg (収率94.0%) 得た。

【0286】融点; 319.8~323.3℃ (dec.)

MS (m/z); 399 (M<sup>+</sup>), 355

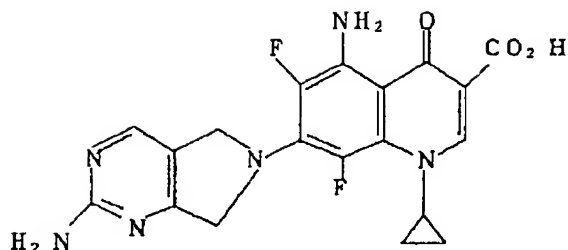
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.19-1.2

8 (4H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 4.90 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.70 (2H, s), 7.82 (1H, d, J=14.1Hz), 8.29 (1H, s), 8.67 (1H, s)

【0287】(実施例74)

5-アミノ-7-(2-アミノ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物64)

【化94】



【0288】原料として、2-アミノ-5,7-ジヒドロ  
ロピロロ [3, 4-d] ピリミジン・2塩酸塩 523m  
g (2.5mmol) を用いた以外は実施例 13 と同様  
にして目的物を黄色粉末として 317mg (収率 76.  
5%) 得た。

【0289】融点; 296.7~303.8℃  
MS (m/z); 414 (M<sup>+</sup>), 394, 370, 3  
29

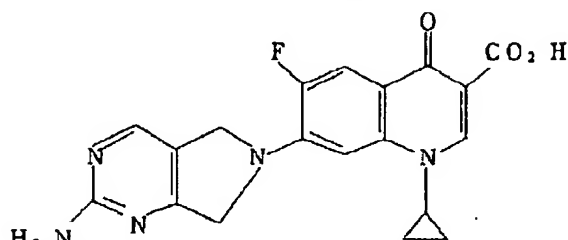
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.09-1.1  
4 (4H, m), 3.97-4.06 (1H, m), \*

10\* 4.85 (1H, s), 4.96 (1H, s), 6.6  
8 (2H, s), 7.24 (2H, s), 8.27 (1  
H, s), 8.50 (1H, s), 14.80 (1H,  
br s)

【0290】(実施例 75)

7-(2-アミノ-5,7-ジヒドロピロロ [3, 4-  
d] ピリミジン-6-イル)-1-シクロプロピル-6  
-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-  
3-カルボン酸 (化合物 65)

【化 95】



【0291】原料として、1-シクロプロピル-6,7-  
ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン  
-3-カルボン酸 265mg (1mmol) および 2-  
アミノ-5,7-ジヒドロピロロ [3, 4-d] ピリミ  
ジン・2塩酸塩 523mg (2.5mmol) を用いた  
以外は実施例 13 と同様にして目的物を白色粉末として  
380mg (収率 99.7%) 得た。

【0292】融点; 335.4~338.1℃ (dec.)

MS (m/z); 381 (M<sup>+</sup>), 337

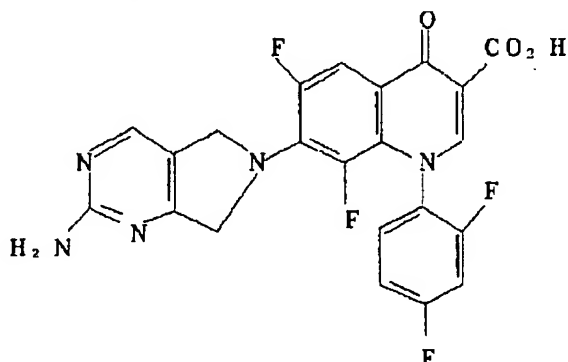
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.12-1.1  
9 (2H, m), 1.29-1.37 (2H, m), ※

※ 3.79-3.83 (1H, m), 4.82 (2H,  
s), 4.89 (2H, s), 6.70 (2H, s),  
7.22 (1H, d, J=7.3Hz), 7.89 (1  
H, d, J=14.5Hz), 8.31 (1H, s),  
8.63 (1H, s), 15.45 (1H, br s)

【0293】(実施例 76)

7-(2-アミノ-5,7-ジヒドロピロロ [3, 4-  
d] ピリミジン-6-イル)-6,8-ジフルオロ-1  
-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒド  
ロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物 66)

【化 96】



【0294】原料として、6,7,8-トリフルオロ- 50 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒド

75

ロー4-オキソキノリン-3-カルボン酸355mg (1mmol) および2-アミノ-5,7-ジヒドロピロロ [3,4-d] ピリミジン・2塩酸塩523mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として53mg (収率11.3%) 得た。

【0295】融点; 287.5~292.0℃ (dec.)

MS (m/z); 471 (M<sup>+</sup>), 443, 426

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 4.78 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.64 (2H, s), \*

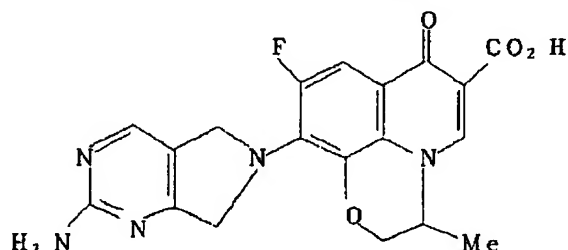
76

\*7.31-7.38 (1H, m), 7.55-7.66 (1H, m), 7.87-8.00 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.62 (1H, s), 14.66 (1H, br s)

【0296】(実施例77)

10-(2-アミノ-5,7-ジヒドロピロロ [3,4-d] ピリミジン-6-イル)-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1,2,3-de] [1,4] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸 (化合物67)

【化97】



【0297】原料として、9,10-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1,2,3-de] [1,4] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸のホウ素キレート化合物329mg (1mmol) および2-アミノ-5,7-ジヒドロピロロ [3,4-d] ピリミジン・2塩酸塩523mgを用いた以外は実施例11と同様にして目的物を淡黄色粉末として50mg (収率12.6%) 得た。

【0298】融点; 311.3~316.2℃ (dec.)

MS (m/z); 397 (M<sup>+</sup>), 352

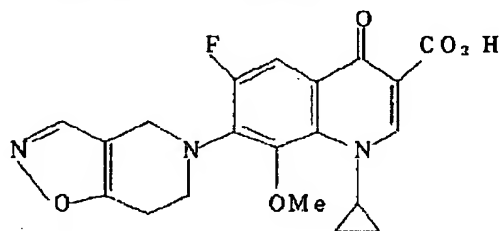
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.48 (3H, ※

20※d, J=6.8Hz), 4.36 (1H, d, J=9.4Hz), 4.61 (1H, d, J=11.1Hz), 4.80-4.98 (5H, m), 6.61 (2H, s), 7.63 (1H, d, J=14.1Hz), 8.24 (1H, s), 8.95 (1H, s), 15.26 (1H, s)

【0299】(実施例78)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(4,5,6,7-テトラヒドロイソキサゾ [4,5-c] ピリジン-5-イル)-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物68)

【化98】



【0300】原料として、4,5,6,7-テトラヒドロイソキサゾ [4,5-c] ピリジン・塩酸塩401mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を淡黄色粉末として252mg (収率63.1%) 得た。

【0301】融点; 254~258℃ (dec.)

MS (m/z); 399 (M<sup>+</sup>), 355, 245

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.03-1.20 (4H, m), 2.97-3.01 (2H, m), 3.63-3.67 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.17-4.23 (1H, br s), 4.45 (2H, s), 7.78 (1H, d, J=12.2H

z), 8.72 (1H, s), 8.74 (1H, s), 14.86 (1H, br s)

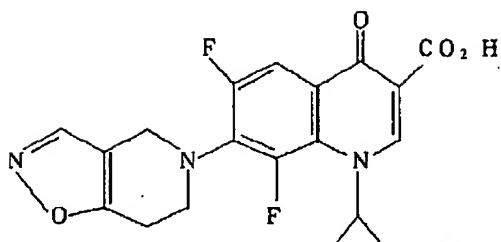
【0302】(実施例79)

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(4,5,6,7-テトラヒドロイソキサゾ [4,5-c] ピリジン-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物69)

【化99】



77



【0303】原料として、1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸283mg (1mmol) および4,5,6,7-テトラヒドロイソキサゾロ [4,5-c] ピリジン・塩酸塩401mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を淡黄色粉末として337mg (収率87.0%) 得た。 \*

78

\* 【0304】融点; 215.3~219.2℃

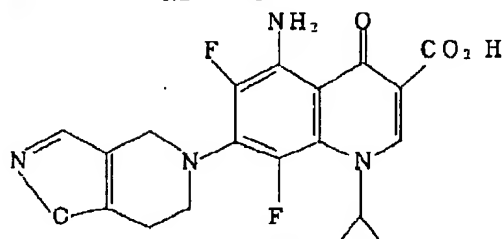
MS (m/z); 387 (M<sup>+</sup>), 343

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.15-1.24 (4H, m), 2.95-2.99 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 4.13-4.15 (1H, m), 4.51 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=11.5Hz), 8.69 (1H, s), 8.72 (1H, s), 14.67 (1H, s)

【0305】(実施例80)

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(4,5,6,7-テトラヒドロイソキサゾロ [4,5-c] ピリジン-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物70)

【化100】



【0306】原料として、4,5,6,7-テトラヒドロイソキサゾロ [4,5-c] ピリジン・塩酸塩401mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例13と同様にして目的物を黄色粉末として150mg (収率37.3%) 得た。

【0307】融点; 255.7~263.5℃ (dec.)

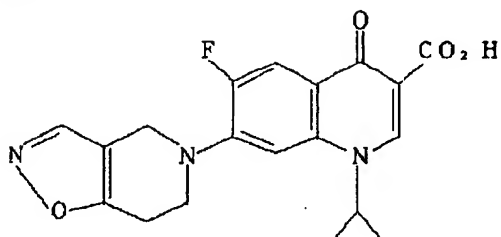
MS (m/z); 402 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.12-1.17 (4H, m), 2.93-2.97 (2H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 4.02-4.06 (1H, m), 4.47 (2H, s), 7.30 (2H, br s), 8.54 (1H, s), 8.69 (1H, s), 14.64 (1H, s)

【0308】(実施例81)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(4,5,6,7-テトラヒドロイソキサゾロ [4,5-c] ピリジン-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物71)

【化101】



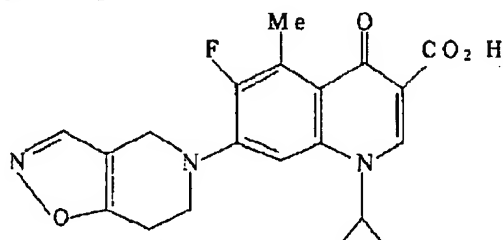
【0309】原料として、1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン

30 <sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.13-1.19 (2H, m), 1.28-1.35 (2H, m), 2.96-3.01 (2H, m), 3.72-3.83 (3H, m), 4.55 (2H, s), 7.63 (1H, d, J=7.8Hz), 7.95 (1H, d, J=13.5Hz), 8.67 (1H, s), 8.79 (1H, s), 15.15 (1H, s)

【0311】(実施例82)

40 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(4,5,6,7-テトラヒドロイソキサゾロ [4,5-c] ピリジン-5-イル)-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物72)

【化102】



【0312】原料として、1-シクロプロピル-6,7

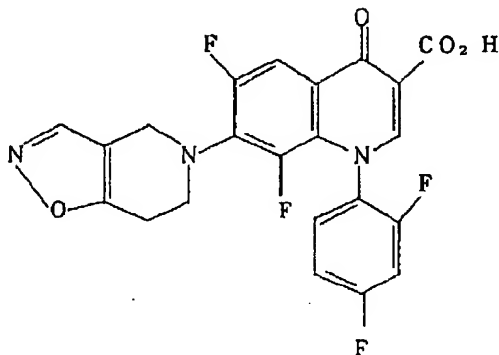
79

ージフルオロ-1, 4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 279mg (1mmol) および 4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソキサゾロ [4, 5-c] ピリジン・塩酸塩 401mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例 13 と同様にして目的物を白色粉末として 270mg (収率 70.5%) 得た。

【0313】 融点; 277.9~282.3℃ (dec.)

MS (m/z); 383 (M<sup>+</sup>), 337

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.12 (2H, br s), 1.27-1.35 (2H, m), 2.78 (3H, d, J=3.3Hz), 2.95-2.99\*



【0315】 原料として、6, 7, 8-トリフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 355mg (1mmol) および 4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソキサゾロ [4, 5-c] ピリジン・塩酸塩 401mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例 13 と同様にして目的物を淡黄色粉末として 383mg (収率 83.5%) 得た。

【0316】 融点; 216.9~220.1℃

MS (m/z); 459 (M<sup>+</sup>), 415, 320

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 2.85-2.89 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 4.36 (2H, s), 7.30-7.36 (1H, m), 7.57-7.65 (1H, m), 7.91-7.99 (2H, m), 8.65 (1H, s), 8.70 (1H, s), 14.43 (1H, s)

【0317】 (実施例 84)

1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-5-イル)-5-ヒドロキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物 74)

【化104】

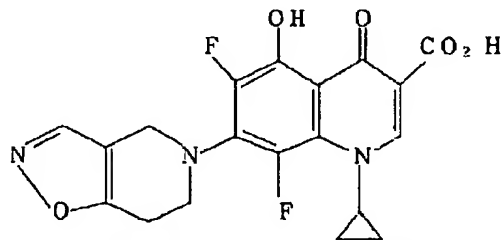
80

\* (2H, m), 3.69-3.77 (3H, m), 4.52 (2H, s), 7.52 (1H, d, J=8.2Hz), 8.63 (1H, s), 8.77 (1H, s), 15.61 (1H, s)

【0314】 (実施例 83)

6, 8-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (化合物 73)

【化103】



【0318】 原料として、1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 299mg (1mmol) および 4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソキサゾロ [4, 5-c] ピリジン・塩酸塩 401mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例 13 と同様にして目的物を黄色粉末として 374mg (収率 92.8%) 得た。

【0319】 融点; 248.2~252.7℃

40 MS (m/z); 403 (M<sup>+</sup>), 357

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.11-1.18 (4H, m), 2.94-2.98 (2H, m), 3.63-3.67 (2H, m), 4.08-4.10 (1H, m), 4.52 (2H, s), 8.63 (1H, s), 8.73 (1H, s), 13.15 (1H, s), 13.40 (1H, s)

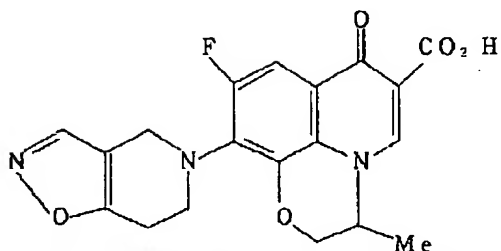
【0320】 (実施例 85)

9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-10-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-5-イル)-3-メチル-7-オキソ-7H-ビ

81

リド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン  
-6-カルボン酸 (化合物75)

【化105】



【0321】原料として、9, 10-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸のホウ素キレート化合物329mg (1mmol) および4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソキサゾ [4, 5-c] ピリジン・塩酸塩401mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例11と同様にして目的物を淡黄色粉末として317mg (収率82.3%) 得た。

【0322】融点; 237.9~247.1℃ (dec.)

MS (m/z); 385 (M<sup>+</sup>), 341

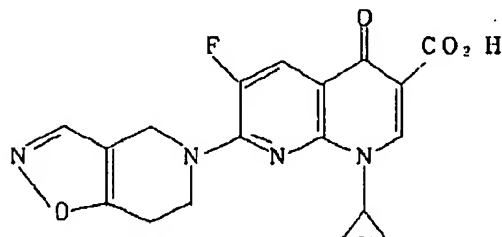
<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.47 (3H, d, J=6.8Hz), 2.92-2.96 (2H, m), 3.55-3.59 (2H, m), 4.38-4.44 (3H, m), 4.59 (1H, d, J=10.7Hz), 4.93-4.96 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=12.4Hz), 8.66 (1H, s), 8.98 (1H, s), 15.13 (1H, s)

10

82

【0323】(実施例86)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソキサゾ [4, 5-c] ピリジン-5-イル)-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 (化合物76)  
【化106】



【0324】原料として、4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソキサゾ [4, 5-c] ピリジン・塩酸塩401mg (2.5mmol) を用いた以外は実施例18と同様にして目的物を白色粉末として187mg (収率50.5%) 得た。


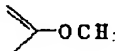

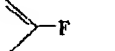

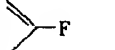

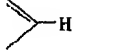

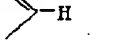
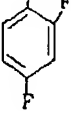
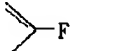
【0325】融点; 278.5~282.1℃ (dec.)

MS (m/z); 370 (M<sup>+</sup>), 326, 301

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>); 1.04-1.12 (2H, m), 1.19-1.28 (2H, m), 3.03-3.08 (2H, m), 3.75 (1H, br s), 4.12-4.16 (2H, m), 4.98 (2H, s), 8.12 (1H, d, J=12.2Hz), 8.65 (1H, s), 8.76 (1H, s), 15.08 (1H, s)

【表1】

30


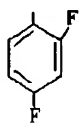

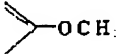

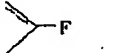

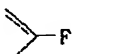

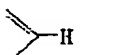

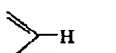
化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	D	E	n
1		H	H	H	H	 OCH <sub>3</sub>	N	単結合	2
2		H	H	H	H	 F	N	単結合	2
3		NH <sub>2</sub>	H	H	H	 F	N	単結合	2
4		H	H	H	H	 H	N	単結合	2
5		CH <sub>3</sub>	H	H	H	 H	N	単結合	2
6		H	H	H	H	 F	N	単結合	2
7	*	H	H	H	H	*	N	単結合	2

【0326】

【表2】

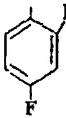






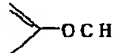




85

86

化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	D	E	n
8		H	H	H	H	N	N	単結合	2
9		H	H	H	H	N	N	単結合	2
10		H	H	CH <sub>3</sub>	H	 OCH <sub>3</sub>	N	単結合	2
11		H	H	CH <sub>3</sub>	H	 F	N	単結合	2
12		NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	 F	N	単結合	2
13		H	H	CH <sub>3</sub>	H	 H	N	単結合	2
14		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	 H	N	単結合	2





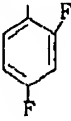






【0327】

【表3】

化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	D	E	n
15		H	H	CH <sub>3</sub>	H		N	単結合	2
16		OH	H	CH <sub>3</sub>	H		N	単結合	2
17	*	H	H	CH <sub>3</sub>	H	*	N	単結合	2
18		H	H	CH <sub>3</sub>	H		N	単結合	2
19		H	CH <sub>3</sub>	H	H		N	単結合	2
20		H	CH <sub>3</sub>	H	H		N	単結合	2
21		NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H		N	単結合	2

【0328】

【表4】







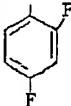




化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	D	E	n
22		H	CH <sub>3</sub>	H	H	 -H	N	単結合	2
23		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	 -H	N	単結合	2
24		H	CH <sub>3</sub>	H	H	 -F	N	単結合	2
25	*	H	CH <sub>3</sub>	H	H	*	N	単結合	2
26		H	CH <sub>3</sub>	H	H	N	N	単結合	2
27		H	H	H	H	 -OCH <sub>3</sub>	N	単結合	1
28		H	H	H	H	 -F	N	単結合	1

【0329】

【表5】

91

92

化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	D	E	n
29		NH <sub>2</sub>	H	H	H		N	単結合	1
30		H	H	H	H		N	単結合	1
31		CH <sub>3</sub>	H	H	H		N	単結合	1
32		H	H	H	H		N	単結合	1
33	*	H	H	H	H	*	N	単結合	1
34		H	H	H	H	N	N	単結合	1
35		H	H	CH <sub>3</sub>	H		N	単結合	1









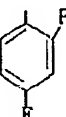


【0330】

【表6】



93

94


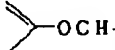










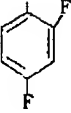






化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	D	E	n
36		H	H	CH <sub>3</sub>	H		N	単結合	1
37		NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H		N	単結合	1
38		H	H	CH <sub>3</sub>	H		N	単結合	1
39		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H		N	単結合	1
40		H	H	CH <sub>3</sub>	H		N	単結合	1
41	*	H	H	CH <sub>3</sub>	H	*	N	単結合	1
42		H	H	CH <sub>3</sub>	H	N	N	単結合	1

[0331]

【表7】

95

96


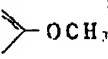










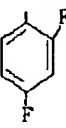






化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	D	E	n
43		H	H	H	H	 OCH <sub>3</sub>	N	 H	2
44		H	H	H	H	 F	N	 H	2
45		NH <sub>2</sub>	H	H	H	 F	N	 H	2
46		H	H	H	H	 H	N	 H	2
47		H	H	H	H	 F	N	 H	2
48		OH	H	H	H	 F	N	 H	2
49	*	H	H	H	H	*	N	 H	2

【0332】

【表8】


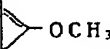












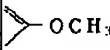




97

98

化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	D	E	n
50		H	H	H	H		N		2
51		H	H	H	H		N		2
52		NH <sub>2</sub>	H	H	H		N		2
53		H	H	H	H		N		2
54		H	H	H	H		N		2
55		OH	H	H	H		N		2
56	*	H	H	H	H	*	N		2

【0333】

【表9】







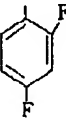




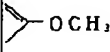




化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	D	E	n
57		H	H	H	H	 OCH <sub>3</sub>	N	 H	1
58		H	H	H	H	 F	N	 H	1
59		NH <sub>2</sub>	H	H	H	 F	N	 H	1
60		H	H	H	H	 H	N	 H	1
61	*	H	H	H	H	*	N	 H	1
62		H	H	H	H	 OCH <sub>3</sub>	N	 NH <sub>2</sub>	1
63		H	H	H	H	 F	N	 NH <sub>2</sub>	1

【0334】

【表10】

101

102





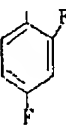





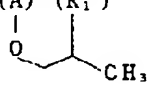
化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	D	E	n
64		NH <sub>2</sub>	H	H	H		N		1
65		H	H	H	H		N		1
66		H	H	H	H		N		1
67	*	H	H	H	H	*	N		1
68		H	H	H	H		O	単結合	2
69		H	H	H	H		O	単結合	2
70		NH <sub>2</sub>	H	H	H		O	単結合	2

【0335】

【表11】

103

104

化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	D	E	n
71		H	H	H	H		O	単結合	2
72		CH <sub>3</sub>	H	H	H		O	単結合	2
73		H	H	H	H		O	単結合	2
74		OH	H	H	H		O	単結合	2
75	*	H	H	H	H	*	O	単結合	2
76		H	H	H	H		O	単結合	2
*: (A) (R <sub>1</sub> ) 									

【0336】次に、本発明化合物の抗菌活性試験の結果を示す。

(試験例) 抗菌活性は、被験菌に対する最小阻止濃度(MIC)で示し、最小阻止濃度は、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法で測定した。試験の結果を表12～表13に示す。

【0337】尚、試験に用いた被験菌は、次のとおりである。

*S. aureus* Smith (表中、「a」で示す。)

*S. pyogenes* Cook (表中、「b」で示す。)

*E. faecalis* 1373 (表中、「c」で示す。)

*E. coli* JC-2 (表中、「d」で示す。)

*S. aureus* JS-1 (MRSA) (表中、「e」で示す。)

*S. aureus* KP-90-3 (MRSA) (表中、「f」で示す。)

また、対照化合物として、ピリドンカルボン酸系合成抗菌薬であるオフロキサシン(表中、「OFLX」で示す。)を用いた。

【0338】

【表12】

化合物 番 号	最 小 阻 止 濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )					
	被 驗 菌					
	a	b	c	d	e	f
1	$\leq 0.006$	0.05	0.1	0.2	$\leq 0.006$	0.39
2	0.013	0.025	0.05	0.2	$\leq 0.006$	1.56
3	$\leq 0.006$	0.1	0.1	0.1	$\leq 0.006$	3.13
5	$\leq 0.006$	0.025	0.05	0.2	$\leq 0.006$	3.13
10	$\leq 0.006$	0.25	0.1	0.39	$\leq 0.006$	0.39
11	$\leq 0.006$	0.05	0.1	0.39	$\leq 0.006$	0.78
12	$\leq 0.006$	0.05	0.1	0.39	$\leq 0.006$	1.56
16	0.006	—	0.2	1.56	0.025	3.13
17	0.05	0.39	0.39	1.56	0.05	3.13
19	$\leq 0.006$	0.05	0.2	0.78	0.013	1.56
20	0.013	0.2	0.2	0.39	0.025	3.13
27	$\leq 0.006$	0.05	0.05	0.2	0.013	0.39
28	$\leq 0.006$	0.05	0.05	0.2	0.013	1.56
30	0.025	0.39	0.2	0.78	0.1	$> 1.56$
32	0.025	0.39	0.39	0.39	0.05	3.13
34	0.1	0.39	0.39	1.56	0.2	$> 3.13$
35	$\leq 0.006$	0.05	0.1	0.39	0.013	0.78
36	0.013	0.1	0.05	1.56	0.025	3.13
37	$\leq 0.006$	0.1	0.05	0.2	0.013	1.56
38	0.05	0.39	0.39	0.78	0.1	3.13

[0339]

【表13】

化合物 番号	最 小 阻 止 濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )					
	被 験 菌					
	a	b	c	d	e	f
43	$\leq 0.006$	0.1	0.2	0.39	0.025	0.78
44	0.025	0.78	0.2	0.39	0.05	3.13
50	$\leq 0.006$	0.05	0.2	0.39	0.025	1.56
51	0.025	0.1	0.39	0.39	0.05	3.13
57	$\leq 0.006$	0.05	0.1	0.2	0.013	0.39
58	0.013	0.05	0.1	0.2	0.025	0.78
59	$\leq 0.006$	0.05	0.05	0.1	0.013	3.13
61	0.025	—	0.39	0.39	0.1	3.13
62	$\leq 0.006$	0.013	0.05	0.2	$\leq 0.006$	0.39
68	$\leq 0.006$	0.05	0.1	0.2	$\leq 0.006$	0.39
69	0.013	0.1	0.1	0.2	0.013	1.56
70	$\leq 0.006$	0.1	0.1	0.1	0.013	3.13
75	0.025	0.2	0.39	0.39	0.5	3.13
OFLX	0.39	0.78	1.56	0.1	0.39	25

【0340】

【発明の効果】本発明化合物は、前記の表12～13から明らかなように、ストレプトコッカスやエンテロコッカスなどのグラム陽性菌に対して高い抗菌活性を有する。そのため、本発明化合物によれば、現在、繁用されている第3世代セフェム系薬剤よりも薬剤耐性のグラム

陽性菌の出現を抑制することができる。

【0341】また、表12～13から、本発明化合物は、MRSAに対しても高い抗菌活性を有することが明らかであり、本発明は、MRSA感染症の有効な治療薬を提供する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D 487/04	138	7019-4C		
	140	7019-4C		
498/04				
519/00	301	8415-4C		
	311	8415-4C		
// A61K 31/47		9360-4C		
31/505		9360-4C		
31/535	ADZ	9360-4C		



(72)発明者 千田 尚人  
京都府京都市山科区四宮河原町14 科研製  
薬株式会社中央研究所内  
(72)発明者 岩谷 若夫  
京都府京都市山科区四宮河原町14 科研製  
薬株式会社中央研究所内

(72)発明者 阪田 弥生  
京都府京都市山科区四宮河原町14 科研製  
薬株式会社中央研究所内  
(72)発明者 有可 正  
京都府京都市山科区四宮河原町14 科研製  
薬株式会社中央研究所内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**